

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revatio 20 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 20 mg sildenafil (som citrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder også 0,7 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukne tabletter.

Hvide, runde, bikonvekse filmoverttrukne tabletter, mærket "VLE" på den ene side og "RVT 20" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

Behandling af voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension klassificeret som WHO-funktionsklasse II og III, til at forbedre det fysiske funktionsniveau. Virkningen er set ved primær pulmonal hypertension og ved pulmonal hypertension i forbindelse med bindevævssygdom.

Pædiatrisk population

Behandling af pædiatriske patienter i alderen 1-17 år med pulmonal arteriel hypertension. Virkning i form af forbedret fysisk funktionsniveau eller pulmonal hæmodynamik er set ved primær pulmonal hypertension og ved pulmonal hypertension i forbindelse med kongenit hjertesygdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling bør kun initieres og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH). I tilfælde af klinisk forværring på trods af Revatio-behandling, bør alternative behandlingsmuligheder overvejes.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis er 20 mg 3 gange dagligt. Lægen skal informere patienter, der glemmer at tage Revatio, om at tage dosis hurtigst muligt og derefter fortsætte med at tage den normale dosis.

Patienterne må ikke tage dobbelt dosis for at kompensere for den glemte dosis.

Pædiatrisk population (1-17 år)

Hos pædiatriske patienter i alderen 1-17 år er den anbefalede dosis til patienter ≤ 20 kg 10 mg 3 gange dagligt, og til patienter ≥ 20 kg er dosis 20 mg 3 gange dagligt. Der bør ikke anvendes højere doser end de anbefalede til pædiatriske patienter med PAH (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Tabletten med 20 mg bør ikke anvendes i de tilfælde, hvor der administreres 10 mg 3 gange dagligt hos yngre patienter. Andre lægemiddelformer er tilgængelige til administration til patienter ≤ 20 kg og andre yngre patienter som ikke kan synke tabletter.

Patienter, som får anden medicin

Generelt bør enhver dosisjustering kun foretages efter en omhyggelig vurdering af risk/benefit. Dosisjustering af sildenafil til 20 mg 2 gange dagligt bør overvejes til patienter i behandling med CYP3A4-hæmmere som erythromycin eller saquinavir. Dosisjustering til 20 mg 1 gang dagligt anbefales ved samtidig behandling med mere potente CYP3A4-hæmmere som clarithromycin, telithromycin og nefazodon. For samtidig behandling med sildenafil og de mest potente CYP3A4-hæmmere, se pkt. 4.3. Dosisjustering af sildenafil kan være påkrævet ved samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5).

Særlige patientpopulationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre. Klinisk effekt målt på en 6 minutters gangdistance kan være mindre hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, inklusiv svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Dosisjustering til 20 mg 2 gange dagligt bør overvejes efter omhyggelig risk/benefit-vurdering, og kun hvis behandlingen ikke er veltolereret.

Nedsat leverfunktion

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B). Dosisjustering til 20 mg 2 gange dagligt bør overvejes efter omhyggelig risk/benefit-vurdering, og kun hvis behandlingen ikke er veltolereret.

Revatio er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population (børn under ét år og nyfødte)

Uden for de godkendte indikationer må sildenafil ikke anvendes til nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte, eftersom fordelene ikke opvejer risici (se pkt. 5.1). Revatios sikkerhed og virkning ved andre tilstande hos børn under 1 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Afbrydelse af behandling

Data fra et begrænset antal antyder, at en pludselig afbrydelse af Revatio-behandlingen ikke er forbundet med et forværret tilbagefald af pulmonal arteriel hypertension. For at undgå en potentiel pludselig klinisk forværring under seponering af behandling bør gradvis dosisreduktion overvejes. Tæt monitorering er anbefalet i seponeringsperioden.

Administration

Revatio er kun beregnet til oral anvendelse. Tabletterne skal tages med ca. 6-8 timers mellemrum med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med nitrogenoxiddonorer (som amylnitrit) eller enhver form for nitrater pga. nitraters hypotensive virkning (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af PDE5-hæmmere, inklusive sildenafil, med guanylatcyklase-stimulatorer, som f.eks. riociguat, er kontraindiceret, da det kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5).

Kombination med de mest potente af CYP3A4-hæmmerne (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (se pkt. 4.5).

Patienter, som pga. non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt hos følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret:

Svært nedsat leverfunktion,

Nyligt overstået slagtilfælde eller myokardieinfarkt.

Svær hypotension (blodtryk <90/50 mmHg) ved initiering.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekten af Revatio er ikke fastslået hos patienter med alvorlig pulmonal arteriel hypertension (funktionsklasse IV). Hvis det kliniske billede forværres, bør behandling, der er anbefalet i en mere alvorlig fase af sygdommen, overvejes (f.eks. epoprosterol) (se pkt. 4.2). Risk/benefit-ratio for sildenafil er ikke fastslået hos patienter med pulmonal arteriel hypertension funktionsklasse I efter WHO-klassifikation.

Studier med sildenafil er udført med typer af pulmonal arteriel hypertension, der er relateret til primær (idiopatisk) sygdom eller forbundet med bindevævssygdom eller kongenit hjertesygdom. Anvendelse til andre former for pulmonal arteriel hypertension anbefales ikke.

I det langvarige pædiatriske studie, der blev forlænget, blev der observeret en øget forekomst af dødsfald hos patienter, der fik højere doser end de anbefalede. Derfor bør pædiatriske patienter med PAH ikke få doser, der overstiger de anbefalede (se også pkt. 4.2 og 5.1).

Retinitis pigmentosa

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med kendte arvelige degenerative sygdomme i retina, som *retinitis pigmentosa* (et mindretal af disse patienter har arvelige sygdomme i retinas fosfodiesteraser), og dets anvendelse kan derfor ikke anbefales.

Vasodilaterende effekt

Ved ordination af sildenafil skal lægen omhyggeligt overveje, om patienter med visse underliggende tilstande vil kunne blive påvirket af sildenafls lette til moderate vasodilaterende effekt, f.eks. hypotensive eller dehydrerede patienter eller patienter med svær venstre ventrikel udløbsobstruktion eller autonom dysfunktion (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære risikofaktorer

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af sildenafil til mandlig erektil dysfunktion rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, transitorisk iskæmisk attack, hypertension og hypotension. De fleste, men ikke alle, af disse patienter havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange hændelser er rapporteret som opstået under eller kort tid efter samleje. Få hændelser er rapporteret som opstået kort tid efter brugen af sildenafil uden seksuel aktivitet. Det har ikke været muligt at fastslå, om disse hændelser er direkte forbundet med disse eller andre faktorer.

Priapisme

Sildenafil, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcelleanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Efter markedsføringen er der rapporteret forlænget erektion og priapisme ved brug af sildenafil. Patienten skal informeres om straks at søge læge, hvis en erektion varer længere end 4 timer. Hvis priapisme ikke behandles med det samme, kan det resultere i beskadigelse af penisvæv og permanent impotens (se pkt. 4.8).

Vaso-okklusiv krise hos patienter med seglcelleanæmi

Sildenafil må ikke anvendes til patienter med pulmonal hypertension sekundært til seglcelleanæmi. I et klinisk studie blev tilfælde af vaso-okklusiv krise, der krævede indlæggelse, set hyppigere hos patienter, der fik Revatio, end hos patienter, der fik placebo, hvilket førte til, at studiet blev afsluttet før tid.

Synsrelaterede hændelser

Der er spontant rapporteret synsdefekter i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere (se pkt. 4.8). Tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati, der er en sjælden tilstand, er både rapporteret spontant og i et observationsstudie i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere (se pkt. 4.8). Hvis der pludseligt opstår synsdefekt, skal behandlingen straks seponeres, og alternativ behandling bør overvejes. (se pkt. 4.3).

Alfa-blokkere

Det anbefales at udvise forsigtighed, når sildenafil anvendes hos patienter, der samtidigt anvender en alfa-blokker, idet dette hos følsomme patienter kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5). For at mindske risikoen for udvikling af ortostatisk hypotension, bør patienterne være hæmodynamisk stabile på alfa-blokker-behandling, førend sildenafilbehandling initieres. Lægen bør informere patienten om, hvad han/hun skal gøre i tilfælde af ortostatiske hypotensive symptomer.

Blødningsforstyrrelser

Studier med humane blodplader tyder på, at sildenafil kan forstærke den antikoagulerende effekt af natriumnitroprussid *in vitro*. Der er ingen sikkerhedsinformation vedrørende anvendelsen af sildenafil til patienter med blødningslidelser eller aktive sår i mave-tarmkanalen. Sildenafil bør derfor kun anvendes til disse patienter efter omhyggelig risk/benefit-vurdering.

Vitamin-K-antagonister

Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension kan der være en potential øget risiko for blødning, når sildenafil initieres hos patienter, der allerede anvender en vitamin-K-antagonist, især hos patienter med pulmonal arteriel hypertension sekundært til bindevævssygdom.

Veneokklusiv sygdom

Der er ikke tilgængelige data vedrørende sildenafil til patienter med pulmonal hypertension i forbindelse med pulmonal veneokklusiv sygdom. Tilfælde af livstruende lungeødem er imidlertid rapporteret ved brug af vasodilatorer (hovedsagelig prostacyclin) hos disse patienter. Som en konsekvens bør muligheden for en veneokklusiv sygdom overvejes, hvis der er tegn på lungeødem, når sildenafil anvendes hos patienter med pulmonal hypertension.

Hjælpestoffer

Tablettens filmovertrek indeholder lactosemonohydrat. Lægemidlet bør derfor ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Revatio 20 mg tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

Anvendelse af sildenafil sammen med bosentan

Sildenafil's virkningsevne hos patienter, der allerede er i behandling med bosentan, er ikke påvist endegyldigt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Samtidig anvendelse med andre PDE5-hæmmere

Sildenafil's sikkerhed og effekt ved samtidig anvendelse af andre PDE5-hæmmere, herunder Viagra, er ikke undersøgt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension og samtidig anvendelse kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre præparater på sildenafil

In vitro studier

Sildenafils metabolisme finder overvejende sted via CYP (cytokrom P450) isoformer 3A4 (primær vej) og 2C9 (sekundær vej). Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer nedsætte clearance af sildenafil, og induktorer af disse isoenzymer kan øge clearance af sildenafil. Dosisrekommendation se pkt. 4.2 og 4.3.

In vivo studier

Samtidig anvendelse af sildenafil og intravenøs epoprostenol er undersøgt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Sikkerhed og effekt af sildenafil ved samtidig anvendelse af andre lægemidler til pulmonal arteriel hypertension (f.eks. ambrisentan, iloprost) er ikke undersøgt i kontrollerede kliniske studier. Forsigtighed tilrådes derfor ved samtidig anvendelse.

Sikkerhed og effekt af sildenafil ved samtidig anvendelse af andre PDE5-hæmmere er ikke undersøgt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.4).

Populationsfarmakokinetiske analyser af kliniske undersøgelsesdata af pulmonal arteriel hypertension tyder på en reduktion af sildenafils clearance og/eller en stigning i oral biotilgængelighed, ved administration sammen med CYP3A4-substrater og kombinationen af CYP3A4-substrater og beta-blokkere. Disse var de eneste faktorer med statistisk signifikant indvirkning på sildenafils farmakokinetik hos patienter med pulmonal arteriel hypertension. Hos patienter på CYP3A4-substrater og CYP3A4-substrater plus beta-blokker, var eksponeringen til sildenafil hhv. 43% og 66% højere sammenlignet med patienter, der ikke fik disse lægemidler. Sildenafils eksponering var 5 gange højere ved dosis på 80 mg 3 gange dagligt sammenlignet med en eksponering med en dosis på 20 mg 3 gange dagligt. Dette koncentrationsinterval dækker stigningen i sildenafils eksponering set i specielt designede lægemiddelinteraktionsstudier med CYP3A4-hæmmere (undtagen med de mest potente af CYP3A4-hæmmerne som f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

CYP3A4-induktorer ser ud til at have en betydelig indvirkning på farmakokinetikken af sildenafil hos patienter med pulmonal arteriel hypertension, hvilket er bekræftet i et *in-vivo* interaktionsstudie med CYP3A4-induktoren bosentan.

Samtidig anvendelse af bosentan (en moderat induktor af CYP3A4, CYP2C9 og muligvis af CYP2C19) 125 mg 2 gange dagligt og sildenafil 80 mg 3 gange dagligt (ved *steady-state*) i 6 dage gav et fald i sildenafils AUC på 63% hos raske frivillige forsøgspersoner. En populationsfarmakokinetisk analyse af data fra kliniske studier med sildenafil hos voksne PAH-patienter, herunder et 12-ugers studie, der vurderede effekten og sikkerheden af 20 mg sildenafil oralt 3 gange dagligt som tillæg til en stabil dosis bosentan (62,5-125 mg 2 gange dagligt), indikerede et fald i eksponeringen for sildenafil ved samtidig administration af bosentan, som svarede til det, der sås hos raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.4 og 5.1).

Effekten af sildenafil bør overvåges nøje hos patienter, der samtidigt anvender potente CYP3A4-induktorer som carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon og rifampicin.

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren, ritonavir, som er en meget potent P450 hæmmer, ved *steady-state* (500 mg 2 gange dagligt) og enkeltdosis af sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafils C_{max} på 300% (4 gange) og en stigning i sildenafils plasma AUC på 1.000% (11 gange). Efter 24 timer er sildenafils plasmaniveauer stadig ca. 200 ng/ml sammenlignet med ca. 5 ng/ml, når sildenafil bliver anvendt alene. Dette er i overensstemmelse med ritonavirs udtalte virkning på et bredt udvalg af P450-substrater. På baggrund af resultaterne af disse farmakokinetiske studier er samtidig indgift af sildenafil og ritonavir kontraindiceret hos patienter med pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren saquinavir, en CYP3A4-hæmmer, ved *steady-state* (1200 mg 3 gange dagligt) og enkeltdosis sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafilens $C_{\max}$ på 140% og en stigning i sildenafilens plasma AUC på 210%. Sildenafil har ingen virkning på saquinavirs farmakokinetik. Dosisrekommendation, se pkt. 4.2.

Ved indgift af en enkeltdosis sildenafil 100 mg sammen med erythromycin, en moderat CYP3A4-hæmmer, i *steady-state* (500 mg 2 gange daglig i 5 dage) ses en 182% stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Dosisrekommendation, se pkt. 4.2. Hos raske mandlige frivillige forsøgspersoner ses for azithromycin (500 mg daglig i 3 dage) ingen tegn på ændringer af AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$, eliminationshastigheds-konstanten eller efterfølgende halveringstid for sildenafil eller dets væsentligste cirkulerende metabolit. Dosisjustering er ikke nødvendig. Hos raske frivillige forsøgspersoner gav cimetidin (800 mg), en CYP450-hæmmer og ikke specifik CYP3A4-hæmmer, en 56% stigning i plasmakoncentrationer af sildenafil ved indgift sammen med sildenafil (50 mg). Dosisjustering er ikke nødvendig.

De mest potente af CYP3A4-hæmmerne såsom ketoconazol og itraconazol må forventes at have en effekt tilsvarende ritonavir (se pkt 4.3). CYP3A4-hæmmere (som f.eks. clarithromycin, telithromycin og nefazodon) forventes at have en effekt, der ligger imellem ritonavir og CYP3A4-hæmmere (som f.eks. saquinavir eller erythromycin), formodet en 7-gange øgning i eksponering. Derfor anbefales dosisjustering ved anvendelse af CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2).

Populationsfarmakokinetiske analyser hos patienter med pulmonal arteriel hypertension tyder på, at samtidig anvendelse af beta-blokkere i kombination med CYP3A4-substrater kan resultere i en øget sildenafil-eksponering sammenlignet med anvendelse af CYP3A4-substrater alene.

Grapefrugtjuice er en svag CYP3A4-hæmmer af tarmvæggens metabolisme, og kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af sildenafil. Dosisjustering er ikke nødvendig, men samtidig indtagelse af sildenafil og grapefrugtjuice anbefales ikke.

Enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påvirker ikke biotilgængeligheden af sildenafil.

Samtidig administration af orale antikonceptiva (30 µg ethinylestradiol og 150 µg levonorgestrel) påvirker ikke sildenafilens farmakokinetik.

Nicorandil er en hybrid af kaliumkanalaktivator og nitrat. På grund af nitratkomponenten kan det muligvis give alvorlig interaktion med sildenafil (se pkt. 4.3).

Virkninger af sildenafil på andre lægemidler

In vitro studier

Sildenafil er en svag hæmmer af CYP-isoformer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Der er ingen data vedrørende interaktion af sildenafil og ikke-specifikke fosfodiesterasehæmmere, såsom teophyllin eller dipyridamol.

In vivo studier

Der ses ingen signifikante interaktioner, når sildenafil (50 mg) anvendes sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), som begge metaboliseres af CYP2C9.

Sildenafil har ingen signifikant effekt på atorvastatins eksponering (AUC steg 11%), hvilket tyder på at sildenafil ikke har en relevant klinisk effekt på CYP3A4.

Der ses ingen interaktioner mellem sildenafil (100 mg enkeltdosis) og acenocoumarol.

Sildenafil (50 mg) øger ikke den af acetylsalicylsyre (150 mg) forlængede blødningstid.

Sildenafil (50 mg) forstærker ikke den hypotensive effekt af alkohol hos raske frivillige forsøgspersoner med gennemsnitlige maksimale koncentrationer af alkohol i blodet på 80 mg/dl (0,8 ‰).

I et studie med raske frivillige forsøgspersoner gav sildenafil ved *steady-state* (80 mg 3 gange dagligt) en stigning i bosentans AUC på 50% (125 mg 2 gange dagligt). En populationsfarmakokinetisk analyse af data fra et studie med voksne PAH-patienter, som fik baggrundsbehandling med bosentan (62,5 – 125 mg 2 gange dagligt), indikerede en stigning i AUC (20% (95% CI: 9,8-30,8) for bosentan ved samtidig administration af *steady-state* sildenafil (20 mg 3 gange dagligt), som er mindre end den, der ses hos raske frivillige forsøgspersoner ved samtidig administration af 80 mg sildenafil 3 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.1).

I et særligt interaktionsstudie, hvor sildenafil (100 mg) blev givet sammen med amlodipin til hypertensive patienter, sås et yderligere fald i det systoliske blodtryk i liggende stilling på 8 mmHg. Det tilsvarende fald i det diastoliske blodtryk i liggende stilling var 7 mmHg. Disse yderligere blodtryksfald var af samme størrelsesorden, som når sildenafil blev givet alene til raske frivillige forsøgspersoner.

I 3 specifikke lægemiddel-interaktionsstudier blev alfa-blokkeren doxazosin (4 mg og 8 mg) og sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) anvendt samtidigt hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabiliseret på doxazosinbehandling. Hos disse studiepopulationer ses gennemsnitlig yderligere fald i det systoliske og diastoliske blodtryk i liggende stilling på hhv. 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg, og gennemsnitlig yderligere fald i blodtrykket i stående stilling på hhv. 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doxazosin gives samtidigt til patienter, der er stabiliseret på doxazosinbehandling, ses af og til rapporter, hvor patienter oplever symptomatisk ortostatisk hypotension. Disse rapporter omfatter svimmelhed og uklarhed, men ikke synkope. Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos følsomme patienter føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.4).

Sildenafil (100 mg enkeltdosis) påvirker ikke *steady-state* farmakokinetikken af HIV-proteasehæmmeren saquinavir, som er et CYP3A4-substrat/hæmmer.

I overensstemmelse med sildenafilens kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se pkt. 5.1) har sildenafil vist sig at forstærke den hypotensive effekt af nitrater. Samtidig anvendelse af nitrogenoxiddonorer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindicerede (se pkt. 4.3).

Riociguat

Prækliniske studier viste en additiv systemisk blodtrykssænkende virkning, når PDE5-hæmmere blev kombineret med riociguat. I kliniske studier har riociguat vist sig at forstærke den hypotensive virkning af PDE5-hæmmere. Der var ingen evidens for en gunstig klinisk effekt af kombinationen i den undersøgte population. Samtidig brug af riociguat med PDE5-hæmmere, inklusive sildenafil, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Sildenafil har ingen klinisk betydende indvirkning på plasmaniveauerne af orale antikonceptiva (30 µg ethinylestradiol og 150 µg levonorgestrel).

Tilføjelse af en enkelt dosis sildenafil til sacubitril/valsartan ved *steady-state* hos patienter med hypertension var forbundet med en signifikant større reduktion af blodtrykket sammenlignet med administration af sacubitril/valsartan alene. Derfor skal der udvises forsigtighed, når sildenafil initieres hos patienter, som behandles med sacubitril/valsartan.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder og prævention hos mænd og kvinder

På grund af manglende data om virkningen af Revatio hos gravide kvinder bør Revatio ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af sildenafil til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår ved graviditet og embryonets/fosterets udvikling. Dyreforsøg har påvist toksicitet med hensyn til den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Revatio bør pga. manglende data ikke anvendes til gravide, medmindre det er strengt nødvendigt.

Amning

Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med ammende kvinder. Data fra en enkelt ammende kvinde indikerer, at sildenafil og dets aktive metabolit N-desmethylsildenafil udskilles i meget små mængder i human mælk. Der findes ingen tilgængelige kliniske data vedrørende bivirkninger hos ammede spædbørn, men de indtagne mængder forventes ikke at forårsage bivirkninger. Ordinerende læger bør nøje vurdere moderens kliniske behov for sildenafil samt eventuelle potentielle bivirkninger hos det ammede barn.

Fertilitet

Præ-kliniske data tyder ikke på særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle fertilitetsstudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Revatio påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og ændret syn i kliniske studier med sildenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Revatio, inden de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

I det pivotale placebo-kontrollerede studie af Revatio ved pulmonal arteriel hypertension blev i alt 207 patienter randomiseret til behandling med 20 mg, 40 mg eller 80 mg Revatio 3 gange dagligt, og 70 patienter blev randomiseret til placebo. Behandlingsvarigheden var 12 uger. Totalt seponerede hhv. 2,9%, 3,0% og 8,5% af patienterne behandlingen med 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil 3 gange dagligt sammenlignet med 2,9% i placebogruppen. Af de 277 forsøgspersoner, som deltog i pivotalt-studiet, indgik 259 i det langvarige forlængelsesstudie. Der blev givet doser på op til 80 mg 3 gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis på 20 mg 3 gange dagligt) og efter 3 år blev 87% af 183 patienter behandlet med Revatio 80 mg 3 gange dagligt.

I et placebo-kontrolleret studie af Revatio som tillæg til intravenøs epoprostenol ved pulmonal arteriel hypertension blev i alt 134 patienter behandlet med Revatio (i en fast dosistitrering, der startede fra 20 mg 3 gange dagligt til 40 mg og herefter 80 mg 3 gange dagligt alt efter, hvor godt det blev tolereret) og epoprostenol; 131 patienter blev behandlet med placebo og epoprostenol. Behandlingsvarigheden var 16 uger. For sildenafil/epoprostenol-behandlede patienter var den samlede hyppighed for ophør med behandling pga. bivirkninger 5,2% sammenlignet med 10,7% hos de placebo/epoprostenol-behandlede patienter. De senest rapporterede bivirkninger, som forekommer hyppigere i sildenafil/epoprostenolgruppen, er okulær hyperæmi, sløret syn, tilstopning af næsen, svedtendens om natten, rygsmerter og mundtørhed. De kendte bivirkninger, som hovedpine, ansigtsrødme, smerter i ekstremiteterne og ødemer, ses hyppigere hos sildenafil/epoprostenol-behandlede patienter sammenlignet med placebo/epoprostenol-behandlede patienter. Af de patienter, der gennemførte det indledende studie, indgik 242 i et langvarigt forlængelsesstudie. Patienterne fik doser på op til 80 mg 3 gange dagligt og efter 3 år var 68% af 133 patienter i behandling med Revatio 80 mg 3 gange dagligt.

I to placebo-kontrollerede studier er bivirkningerne generelt milde til moderate. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger (større eller lig med 10%) for Revatio sammenlignet med placebo er hovedpine, ansigtsrødme, dyspepsi, diarré og smerter i ekstremiteterne.

I et studie, der vurderede virkningen af forskellige dosisniveauer af sildenafil, stemte sikkerhedsdataene for sildenafil 20 mg 3 gange dagligt (anbefalet dosis) og for sildenafil 80 mg tre gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis) overens med den sikkerhedsprofil for sildenafil, der er fastslået i tidligere studier med voksne med PAH.

Skema over bivirkninger

Bivirkninger, der forekommer hos $\geq 1\%$ af Revatio-behandlede patienter, og som er hyppigere ($\geq 1\%$ forskel) for Revatio i pivotal-studiet eller i det Revatiokombinerede datasæt for begge placebo-kontrollerede studier med pulmonal arteriel hypertension i doser på 20 mg, 40 mg eller 80 mg 3 gange dagligt, er anført i skema 1 nedenfor. Bivirkningerne er angivet efter klasse og frekvens (meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data)). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger rapporteret efter markedsføring er anført i kursiv.

Skema 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier med sildenafil hos voksne med PAH og fra erfaring efter markedsføringen

MedDRA-system organklasse (V 14.0)	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig	cellulitis, influenza, bronkitis, sinuitis, rinitis, gastroenteritis
Blod og lymfesystem	
Almindelig	anæmi
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	væskeophobning
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	søvnløshed, angst
Nervesystemet	
Meget almindelig	hovedpine
Almindelig	migræne, tremor, paræstesi, brændende følelse, hypæstesi
Øjne	
Almindelig	retinablødning, nedsat syn, sløret syn, fotofobi, chromatopsia, cyanopsia, øjenirritation, okulær hyperæmi
Ikke almindelig	uskarpt syn, dobbeltsyn, usædvanlig følelse i øjet
Ikke kendt	<i>non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION)*, vaskulær okklusion i retina*, synsfeltdefekt*</i>
Øre og labyrint	
Almindelig	vertigo
Ikke kendt	<i>pludseligt høretab</i>
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	ansigtsrødme
Ikke kendt	<i>hypotension</i>
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	epistaxis, hoste, tilstopning af næsen

MedDRA-system organklasse (V 14.0)	Bivirkning
Mave-tarmkanalen	
Meget almindelig	diarré, dyspepsi
Almindelig	gastritis, gastroøsofageal reflukssygdom, hæmorrider, oppustet abdomen, mundtørhed
Hud og subkutane væv	
Almindelig	alopeci, erytem, svedtendens om natten
Ikke kendt	<i>udslæt</i>
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	ekstremitetssmerter
Almindelig	myalgi, rygsmerter
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	hæmaturi
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	blødning fra penis, hæmospermi, gynækomasti
Ikke kendt	<i>priapisme, kraftigere erektion</i>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	pyreksi

*Disse bivirkninger/hændelser er rapporteret hos patienter, der tager sildenafil til behandling af erektil dysfunktion (MED).

Pædiatrisk population

I et placebo-kontrolleret studie med Revatio til patienter i alderen 1-17 år med pulmonal arteriel hypertension blev i alt 174 patienter behandlet med enten lavdosis (10 mg til patienter >20 kg, ingen patienter ≤20 kg fik lavdosis), middeldosis (10 mg til patienter ≥8-20 kg, 20 mg til patienter ≥20-45 kg, 40 mg til patienter >45 kg) eller højdosis (20 mg til patienter ≥8-20 kg, 40 mg til patienter ≥20-45 kg, 80 mg til patienter >45 kg) Revatio og 60 blev behandlet med placebo.

Bivirkningsprofilen i det pædiatriske studie stemte stort set overens med den for voksne (se skemaet ovenfor). De hyppigste bivirkninger (med en frekvens ≥1%) hos Revatio-patienter (kombinerede doser) og med en frekvens på > 1% i forhold til placebo-patienter var pyreksi, øvre luftvejsinfektioner (hver 11,5%), opkastning (10,9%), kraftigere erektion (herunder spontane erektioner hos drenge) (9,0%), kvalme, bronkitis (hver 4,6%), pharyngitis (4,0%), næseflåd (3,4%) samt pneumoni og rhinitis (hver 2,9%).

Af de 234 pædiatriske patienter, der blev behandlet i det kortvarige, placebokontrollerede studie, gik 220 forsøgspersoner videre til det langvarige forlængelsesstudie. Forsøgspersoner, der fik aktiv behandling med sildenafil, fortsatte med det samme behandlingsregime, hvorimod forsøgspersonerne i placebogruppen i det kortvarige studie blev randomiseret til behandling med sildenafil.

De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret gennem det kortvarige og langvarige studie, var generelt de samme i det kortvarige studie. Bivirkninger, der blev rapporteret hos >10% af 229 forsøgspersoner, der blev behandlet med sildenafil (alle dosisgrupper, inklusive 9 patienter, som ikke fortsatte i det langvarige studie), var infektion i øvre luftveje (31%), hovedpine (26%), opkastning (22%), bronkitis (20%), pharyngitis (18%), pyreksi (17%), diarré (15%) samt influenza og epistaxis (12% hver). De fleste af disse bivirkninger var af let til moderat sværhedsgrad.

Der blev rapporteret alvorlige bivirkninger hos 94 (41%) af de 229 forsøgspersoner, som fik sildenafil. Ud af de 94 forsøgspersoner, som rapporterede en alvorlig bivirkning, var 14/55 (25,5%) forsøgspersoner i lavdosis-gruppen, 35/74 (47%) i middeldosis-gruppen og 45/100 (45%) i højdosis-gruppen. De hyppigste alvorlige bivirkninger, som forekom med en frekvens ≥1% hos sildenafilpatienter (alle doser), var pneumoni (7,4%), hjertesvigt og pulmonal hypertension (hver 5,2%), infektion i øvre luftveje, (3,1%), svigt af højre ventrikel og gastroenteritis (hver 2,6%), synkope, bronkitis, bronkopneumoni og pulmonal arteriel hypertension (hver 2,2%), brystsmerte og dental caries (hver 1,7%) samt kardiogent shock, viral gastroenteritis og urinvejsinfektion (hver 1,3%).

Følgende alvorlige bivirkninger blev betragtet som behandlingsrelaterede: enterocolitis, kramper, overfølsomhed, stridor, hypoxi, neurosensorisk døvhed og ventrikulær arytmi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I enkeltdosisstudier på frivillige forsøgspersoner med doser op til 800 mg er bivirkningerne de samme, som ses efter lavere doser, men hyppighed og sværhedsgrad er øget. Ved enkeltdoser på 200 mg ses øget incidens af bivirkninger (hovedpine, ansigtsrødme, svimmelhed, dyspepsi, tilstopning af næsen og synsforstyrrelser).

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da sildenafil i høj grad er bundet til plasmaproteiner, og ikke udskilles i urinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologika. Lægemidler til erektil dysfunktion, ATC-kode: G04B E03.

Virkningsmekanisme

Sildenafil er en potent og selektiv hæmmer af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik fosfodiesterase type 5 (PDE5), enzymet der er ansvarlig for nedbrydningen af cGMP. Bortset fra tilstedeværelsen af dette enzym i corpus cavernosum i penis, er PDE5 også tilstede i muskulaturen i de pulmonale kar. Sildenafil øger derfor cGMP i de pulmonale vaskulære glatte muskelceller, med deraf følgende afslapning. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension kan dette føre til selektiv vasodilation af det pulmonale kredsløb, og i en mindre grad vasodilation i den systemiske cirkulation.

Farmakodynamisk effekt

In vitro studier har vist, at sildenafil er selektiv for PDE5. Dets effekt er mere potent for PDE5 end for andre kendte fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 gange i forhold til PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Selektiviteten er 80 gange i forhold til PDE1 og mere end 700-gange i forhold til PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Især har sildenafil mere end 4.000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, den cAMP-specifikke fosfodiesteraseisoform, som er involveret i kontrollen af hjertets kontraktilitet.

Sildenafil giver let og forbigående fald i det systemiske blodtryk, som i de fleste tilfælde ikke kan opfattes som klinisk relevant. Efter kronisk dosering af 80 mg 3 gange dagligt til patienter med systemisk hypertension ses et gennemsnitlig fald fra *baseline* i det systoliske og diastoliske blodtryk på hhv. 9,4 mmHg og 9,1 mmHg. Efter kronisk dosering på 80 mg 3 gange dagligt til patienter med pulmonal arteriel hypertension ses en mindre effekt i blodtryksreduktionen (en reduktion i både systolisk og diastolisk tryk på 2 mmHg). Ved den anbefalede dosis på 20 mg 3 gange dagligt ses ingen reduktion i det systoliske eller diastoliske tryk.

Enkelte orale doser af sildenafil på op til 100 mg gav ingen klinisk relevant effekt på EKG hos raske frivillige forsøgspersoner. Efter kronisk dosering af 80 mg 3 gange dagligt til patienter med pulmonal arteriel hypertension ses ingen klinisk relevant effekt på EKG.

I et klinisk studie af de hæmodynamiske virkninger efter en enkelt oral dosis på 100 mg sildenafil hos 14 patienter med alvorlig koronararteriesygdom (CAD) (>70% stenoser i mindst 1 koronararterie) faldt det gennemsnitlige systoliske og diastoliske blodtryk i hvile med hhv. 7% og 6% sammenlignet

med *baseline*. Gennemsnitlig pulmonalt systolisk blodtryk faldt med 9%. Sildenafil havde ingen effekt på slagvolumen og nedsatte ikke blodcirkulationen i de forsnævrede koronararterier.

Milde og forbigående ændringer i farveskelnen (blå/grøn) ses hos visse patienter ved brug af Farnsworth-Munsell 100 skærttest 1 time efter indtagelse af 100 mg, men der ses ingen effekt 2 timer efter indtagelsen. Den formodede mekanisme bag denne ændring i farveskelnen er relateret til hæmningen af PDE6, som er involveret i lystransduktionskaskaden af retina. Sildenafil har ingen effekt på synsskarphe d eller kontrastfølsomheden. I et lille placebo-kontrolleret studie på patienter med dokumenteret tidlig aldersbetinget makulær degeneration (n=9), sildenafil (100 mg enkeltdosis) ses der ingen signifikante ændringer i udførte synsundersøgelser (synsskarphe d, farveskelnen ved simuleret trafiklys, Humphrey perimeter og fotostress).

Klinisk effekt og sikkerhed

Effekt hos voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH)

Et randomiseret dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie blev udført på 278 patienter med primær pulmonal hypertension, PAH forbundet med bindevævssygdom og PAH efterfulgt af kirurgisk intervention af medfødte hjertelidelser. Patienterne blev randomiseret til 1 af 4 behandlingsgrupper: Placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg eller sildenafil 80 mg 3 gange dagligt. Af de 278 randomiserede patienter fik 277 patienter mindst 1 dosis af studiemedicinen. Studiepopulationen bestod af 68 (25%) mænd og 209 (75%) kvinder med en gennemsnitsalder på 49 år (alder 18-81 år) og *baseline* 6 minutters gangtest med en distance på mellem 100 og 450 meter inklusive (gennemsnit: 344 meter). 175 patienter (63%) inkluderes med diagnosen primær pulmonal hypertension, 84 (30%) med diagnosen PAH forbundet med bindevævssygdom og 18 (7%) af patienterne med diagnosen PAH efterfulgt kirurgisk intervention af medfødt hjertelidelser. De fleste patienter var ved *baseline* klassificeret i WHO-funktionsklasse II (107/277, 39%) eller III (160/277, 58%) med en gennemsnitlig 6 minutters gangdistance på hhv. 378 meter og 326 meter ved *baseline*; færre patienter var i klasse I (1/277, 0,4%) eller IV (9/277, 3%) ved *baseline*. Patienter med venstre ventrikulær uddrivningsfraktion <45% eller venstre ventrikulær forkortningsfraktion <0,2% blev ikke undersøgt.

Sildenafil (eller placebo) blev adderet patienternes standardbehandling, som kunne omfatte en kombination af antikoagulantia, digoxin, calciumkanalblokkere, diuretika eller oxygen. Brugen af prostacyclin, prostacyclin analoger og endothelinreceptorantagonister som tillægsbehandling samt arginin-tilskud var ikke tilladt. Patienter, som havde tidligere behandlingssvigt med bosentan, blev udelukket fra studiet.

Det primære endepunkt for effekt var ændring fra *baseline* til uge 12 for en 6 minutters gangdistance (6MWD). En statistisk signifikant stigning i 6MWD blev set i alle 3 sildenafil-dosis-grupper sammenlignet med placebo. Placebo-korrigeret stigning i 6MWD var 45 meter ($p<0,0001$), 46 meter ($p<0,0001$) og 50 meter ($p<0,0001$) for hhv. sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg. Der var ingen signifikant forskel i effekten mellem sildenafildoserne. For patienter med 6MWD < 325 meter ved *baseline* blev der set bedre effekt ved højere doser (placebo-korrigeret stigning på 58 meter, 65 meter og 87 meter for hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt).

En statistisk signifikant stigning i 6MWD blev set i 20 mg dosisgruppe efter analyse i henhold til WHO-funktionsklasse. Placebokorrigeret stigning i gangdistance var 49 meter ($p=0,0007$) for klasse II og 45 meter ($p=0,0031$) for klasse III.

Forbedring i 6MWD var synlig efter 4 ugers behandling, og denne virkning blev opretholdt ved uge 8 og 12. Resultaterne var generelt konsistente i undergrupperne i henhold til ætiologi (primær og PAH forbundet med bindevævssygdom), WHO-funktionsklasse, køn, race, undersøgelsessted, middel PAP og PVRI.

Patienter på alle doser af sildenafil opnåede en statistisk signifikant reduktion i middel pulmonalt arterielt tryk (mPAP) og pulmonal vaskulær modstand (PVR) sammenlignet med dem, der fik placebo. Placebokorrigeret behandlingseffekt af mPAP var -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) og -5,1 mmHg ($p<0,0001$) for hhv. sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt.

Placebokorrigeret behandlingseffekt af PVR var -178 dyn.sek/cm⁵ (p=0,0051), -195 dyn.sek/cm⁵ (p=0,0017) og -320 dyn.sek/cm⁵ (p<0,0001) for hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt. Den procentvise reduktion i PVR (11,2%, 12,9%, 23,3%) efter 12 uger for sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt var proportionelt større end reduktionen i systemisk vaskulær modstand (SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Effekten af sildenafil på mortalitet er ukendt.

En større procentdel af patienterne på alle 3 sildenafil-doser (28%, 36% og 42% af patienterne, der fik hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt) viste forbedring på mindst en WHO-funktionsklasse efter 12 uger sammenlignet med placebo (7%). De respektive *odds-ratio* var 2,92 (p=0,0087), 4,32 (p=0,0004) og 5,75 (p=0,0001).

Data for langtidsoverlevelse i naiv population

De patienter, der blev inkluderet i det pivotale studie, var egnede til at indgå i et langvarigt, åbent, studie, der blev forlænget. Efter 3 år fik 87% af patienterne en dosis på 80 mg 3 gange dagligt. I pivotstudiet blev i alt 207 patienter behandlet med Revatio, og status for patienternes langtids-overlevelse blev vurderet i mindst 3 år. I denne population var Kaplan-Meier-estimer for 1, 2 og 3 års overlevelse hhv. 96 %, 91 % og 82 %. Ved *baseline* var overlevelse for patienter i WHO-funktionsklasse II efter 1, 2 og 3 år hhv. 99 %, 91 % og 84 %, og for patienter i WHO-funktionsklasse III hhv. 94 %, 90 % og 81 %.

Effekt hos voksne patienter med PAH (ved anvendelse sammen med epoprostenol)

Der blev udført et randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie med 267 patienter med PAH, som var stabiliseret på intravenøs epoprostenol. PAH-patienterne inkluderede dem med primær pulmonal arteriel hypertension (212/267, 79%) og PAH associeret med bindevævssygdom (55/267, 21%). De fleste patienter var klassificeret i WHO-funktionsklasse II (68/267, 26%) eller III (175/267, 66%). Få patienter var klasse I (3/267, 1%) eller IV (16/267, 6%) ved *baseline*. For nogle få patienter (5/267, 2%) var WHO-funktionsklassen ukendt. Patienterne blev randomiserede til placebo eller sildenafil (i en fast dosistitrering, som starter fra 20 mg 3 gange dagligt til 40 mg og herefter 80 mg 3 gange dagligt alt efter hvor godt det blev tolereret) anvendt i kombination med intravenøs epoprostenol.

Det primære endepunkt for effekt var ændring fra *baseline* til uge 16 for en 6 minutters gangdistance. Der var et statistisk signifikant benefit ved sildenafil sammenlignet med placebo ved en 6 minutters gangdistance. Der blev set en gennemsnitlig placebo-korrigeret øgning i gangdistancen på 26 meter til fordel for sildenafil (95% CI: 10,8, 41,2) (p=0,0009). Hos patienter med en *baseline* gangdistance på ≥325 m var behandlingseffekten 38,4 m til sildenafls fordel. Hos patienter med en gangdistance på <325 m var behandlingseffekten 2,3 m til placebos fordel. Hos patienter med primær PAH var behandlingseffekten 31,1 m sammenlignet med 7,7 m hos patienter med PAH associeret med bindevævssygdom. Forskellen mellem resultaterne i disse randomiseringsundergrupper kan være opstået ved en tilfældighed, når den begrænsede forsøgsstørrelse tages i betragtning.

Patienter på sildenafil opnåede en statistisk signifikant reduktion i middel pulmonalt arterielt tryk (mPAP) sammenlignet med dem, der fik placebo. Der blev set en gennemsnitlig placebo-korrigeret behandlingseffekt på -3,9 mmHg til fordel for sildenafil (95% CI: -5,7, -2,1) (p=0,00003). Et sekundært endepunkt var tid indtil klinisk forværring og var defineret som tiden fra randomisering til første forekomst af symptom på klinisk forværring (død, lungetransplantation, opstart af bosentan-behandling eller klinisk forværring, der krævede ændring i epoprostenol-behandling). Behandling med sildenafil forlængede tiden indtil klinisk forværring af PAH signifikant sammenlignet med placebo (p=0,0074). 23 personer i placebogruppen (17,6%) fik symptomer på klinisk forværring sammenlignet med 8 personer i sildenafilgruppen (6,0%).

Langtids-overlevelsesdata på baggrund af epoprostol-studiet

Patienter, der deltog i studiet, hvor sildenafil blev anvendt i tillæg til epoprostol, kunne inkluderes i et åbent, langvarigt forlængelsesstudie. Efter 3 år fik 68% af patienterne en dosis på 80 mg 3 gange dagligt. I alt 134 patienter blev behandlet med Revatio i det indledende studie, og deres langtids-overlevelse blev vurderet i minimum 3 år. I denne population var Kaplan-Meier-estimer for 1-, 2- og 3-års overlevelse hhv. 92%, 81% og 74%.

Effekt og sikkerhed hos voksne patienter med PAH (ved samtidig administration af bosentan)

Et randomiseret dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie blev udført hos 103 klinisk stabile patienter med PAH (WHO FC II og III), som havde fået behandling med bosentan i mindst 3 måneder. PAH-patienterne omfattede patienter med primær PAH og PAH forbundet med bindevævssygdom. Patienterne blev randomiseret til placebo eller sildenafil (20 mg 3 gange om dagen) i kombination med bosentan (62,5-125 mg 2 gange dagligt). Det primære virkningsendepunkt var ændring i 6MWD i forhold til *baseline* i uge 12. Resultaterne indikerer, at der ingen signifikant forskel er i den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i 6MWD med sildenafil (20 mg 3 gange dagligt) sammenlignet med placebo (hhv. 13,62 m (95% CI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95% CI: -1,78 til 29,95)).

Der blev set forskelle i 6MWD hos patienter med primær PAH og patienter med PAH forbundet med bindevævssygdom. Hos patienter med primær PAH (67 personer) var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* hhv. 26,39 m (95% CI: 10,70 til 42,08) i sildenafilgruppen og 11,84 m (95% CI: -8,83 til 32,52) i placebogruppen. Patienter med PAH forbundet med bindevævssygdom (36 personer) havde imidlertid en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på -18,32 m (95% CI: -65,66 til 29,02) i sildenafilgruppen og 17,50 m (95% CI: -9,41 til 44,41) i placebogruppen.

Samlet set var bivirkningerne generelt ens i de to behandlingsgrupper (sildenafil plus bosentan i forhold til bosentan alene) og stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil for sildenafil anvendt som monoterapi (se pkt. 4.4 og 4.5).

Virkingen på mortalitet hos voksne med PAH

Et studie, der vurderede virkingen af forskellige dosisniveauer af sildenafil på mortalitet hos voksne med PAH, blev udført, efter at der i den langvarige forlængelse af det kliniske forsøg med pædiatriske patienter var blevet observeret en højere risiko for mortalitet hos pædiatriske patienter, som tog høje doser af sildenafil tre gange dagligt, baseret på legemsvægt, sammenlignet med dem, der tog en lavere dosis, (se under Pædiatrisk population - *Pulmonal arteriel hypertension* - Data fra langvarige studier, der blev forlænget).

Studiet var et randomiseret, dobbeltblindt studie med parallelle grupper, der omfattede 385 voksne med PAH. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til én af de tre doseringsgrupper (5 mg tre gange dagligt (4 gange mindre end den anbefalede dosis), 20 mg tre gange dagligt (anbefalet dosis) og 80 mg tre gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis)). Sammenlagt var flertallet af forsøgspersonerne PAH-behandlingsnaive (83,4%). Hos de fleste af forsøgspersonerne var ætiologien for PAH idiopatisk (71,7%). Den mest almindelige WHO-funktionsklasse var klasse III (57,7% af forsøgspersonerne). Alle tre behandlingsgrupper var velafbalancerede, for så vidt angår demografi ved *baseline* for strataene PAH-behandlingshistorik og ætiologi for PAH samt WHO-funktionsklassekategorier.

Mortalitetsraten var 26,4% (n=34) for dosen på 5 mg tre gange dagligt, 19,5% (n=25) for dosen på 20 mg tre gange dagligt og 14,8% (n=19) med dosen på 80 mg tre gange dagligt.

Pædiatrisk population

Pulmonal arteriel hypertension

I alt 234 forsøgspersoner i alderen 1-17 år blev behandlet i et randomiseret, dobbelt-blindt, multicenter, placebokontrolleret klinisk studie med parallelle grupper. Forsøgspersonerne (38% drenge og 62% piger) havde en legemsvægt ≥ 8 kg, primær pulmonal hypertension (PPH) (33%) eller PAH sekundært til kongenit hjertesygdom (systemisk-pulmonal shunt 37%, kirurgisk intervention 30%). I dette studie var 63 af 234 (27%) af patienterne < 7 år (sildenafil lavdosis=2, middeldosis=17, højdosis=28, placebo=16), og 171 af 234 (73%) af patienterne var > 7 år (sildenafil lavdosis=40, middeldosis=37, højdosis=49, placebo=44 se nedenfor). De fleste forsøgspersoner var WHO-funktionsklasse I (75/234, 32%) eller II (120/234, 51%) ved *baseline*. En mindre gruppe var funktionsklasse III (35/234, 15%) eller IV (1/234, 0,4%). For enkelte patienter var WHO-funktionsklassen ukendt (3/234, 1,3%).

Patienterne var behandlings-naive for specifik PAH-behandling, og brug af prostacyclin, prostacyclin-analoger og endothelinreceptor-antagonister var ikke tilladt under studiet. Det var brugen af arginin-tilskud, nitrater, alfa-blokkere og potente CYP3A4-hæmmere heller ikke.

Det primære formål var at vurdere virkningen af 16-ugers kronisk behandling med oral sildenafil hos pædiatriske forsøgspersoner for at forbedre fysisk funktionsniveau bestemt ved *Cardiopulmonary Exercise Test* (CPET) hos forsøgspersoner, der udviklingsmæssigt var i stand til at udføre testen (n=115). Sekundære endepunkter inkluderede hæmodynamisk monitorering, symptomvurdering, WHO-funktionsklasse, ændring i baggrundsbehandling og måling af livskvalitet.

Forsøgspersonerne blev allokeret til en af tre sildenafil-behandlingsgrupper: lav- (10 mg), middel- (10-40 mg) eller højdosis (20-80 mg) regimer med Revatio administreret 3 gange dagligt eller placebo. Dosis inden for hver gruppe afhang af legemsvægt (se pkt. 4.8). Andelen af forsøgspersoner, der fik anden medicin ved *baseline* (antikoagulantia, digoxin, calciumblokkere, diuretika og/eller oxygen) var sammenlignelig i den kombinerede sildenafil-gruppe (47,7%) og placebogruppen (41,7%).

Det primære endepunkt var procentvis ændring i maksimalt iltforbrug (VO_2) fra *baseline* til uge 16 bestemt ved CPET-test af forsøgspersonerne i de kombinerede doseringsgrupper (se tabel 2). I alt 106 ud af 234 (45%) forsøgspersoner kunne evalueres ved CPET, hvilket omfattede børn ≥ 7 år, som udviklingsmæssigt var i stand til at udføre testen. Børn < 7 år (kombinerede sildenafile doser=47, placebo=16) kunne kun evalueres til sekundære endepunkter. Det gennemsnitslige maksimale iltforbrug (VO_2) ved *baseline* var sammenligneligt i de 3 sildenafilgrupper (17,37-18,03 ml/kg/minut) og lidt højere i placebogruppen (20,02 ml/kg/minut). Resultaterne af hovedanalysen (sildenafilgrupperne vs. placebo) var ikke statistisk signifikante ($p=0,056$) (se tabel 2). Den estimerede forskel mellem den gennemsnitslige sildenafile dosis og placebo var 11,33% (95% CI: 1,72-20,94) (se tabel 2).

Tabel 2: Procentvis ændring i maksimal VO_2 fra *baseline* i sildenafilgrupperne korrigeret for placebo

Behandlingsgruppe	Estimeret forskel	95% Konfidensinterval
Lavdosis (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Middeldosis (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Højdosis (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Total (n=77)	7,71 ($p=0,056$)	-0,19; 15,60

Placebogruppen: n=29.

Estimerer er baseret på ANCOVA og korrigeret for covariat baseline maksimal VO_2 , ætiologi og vægtgruppe.

Dosisrelaterede forbedringer blev observeret for *pulmonary vascular resistance index* (PVRI) og det gennemsnitslige pulmonale arteriestryk (mPAP). De grupper, der fik middel- eller højdosis sildenafil, udviste reduktion i PVRI sammenlignet med placebo på hhv. 18% (95% CI: 2%-32%) og 27% (95% CI: 14%-39%), mens der for lavdosis-gruppen ikke var signifikant forskel fra placebo (2%). Middel- og højdosis-grupperne viste ændringer i mPAP fra *baseline* sammenlignet med placebo på hhv. -3,5 mmHg (95% CI: -8,9; 1,9) og -7,3 mmHg (95% CI: -12,4; -2,1), mens lavdosis-gruppen viste en lille forskel fra placebo (1,6 mmHg). Forbedringer blev set i kardielt indeks i alle tre behandlingsgrupper sammenlignet med placebo, hhv. 10%, 4% og 15% for lav-, middel- og højdosis-grupperne.

Signifikant forbedring i funktionsklasse sås kun hos forsøgspersonerne i højdosis-gruppen sammenlignet med placebo. Odds ratio for lav-, middel- og højdosis-grupperne sammenlignet med placebo var hhv. 0,6 (95% CI: 0,18 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75 6,69), og 4,52 (95% CI: 1,56 13,10).

Data fra langvarige studier, der blev forlænget

Af de 234 pædiatriske patienter, der blev behandlet i det kortvarige, placebokontrollerede studie, gik 220 forsøgspersoner videre til det langvarige forlængelsesstudie. Forsøgspersoner, der havde været i placebogruppen i det kortvarige studie, blev randomiseret til behandling med sildenafil. Forsøgspersoner, der vejede ≤ 20 kg, blev inkluderet i middel- eller højdosisgruppen (1:1), mens forsøgspersoner, der vejede > 20 kg, blev inkluderet i lav-, middel- eller højdosisgruppen (1:1:1). Af de i alt 229 forsøgspersoner, der fik sildenafil, var henholdsvis 55, 74 og 100 af forsøgspersonerne i lav-, middel- og højdosisgrupperne. På tværs af det kortvarige og langvarige studie var den samlede behandlingsvarighed fra starten af den dobbeltblindede behandling af individuelle forsøgspersoner fra 3 til 3.129 dage. I sildenafil-gruppen var den gennemsnitlige varighed af sildenafil-behandlingen 1.696 dage (eksklusive de 5 forsøgspersoner, som fik placebo i en dobbeltblindet fase, og som ikke blev behandlet i det langvarige forlængelsesstudie).

Kaplan-Meier-estimat af overlevelse efter 3 år for patienter >20 kg ved *baseline* var hhv. 94%, 93% og 85% for lav-, middel- og højdosis-grupperne. For patienter ≤ 20 kg ved *baseline* var overlevelses-estimerne hhv. 94% og 93% for middel- og højdosis-grupperne (se pkt. 4.4 og 4.8).

Under studiet blev der rapporteret i alt 42 dødsfald, enten under behandlingen eller rapporteret i forbindelse med opfølgningen vedrørende overlevelse. 37 dødsfald forekom før datamonitoreringskomiteens beslutning om at titrere dosen hos forsøgspersoner til et lavere niveau, baseret på en observeret ubalance i mortalitet ved stigende sildenafil-doser. Af disse 37 dødsfald var antallet (%) af dødsfald 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) og 22/100 (22%) i grupperne, som fik sildenafil i henholdsvis lav, middel og høj dosis. Yderligere 5 dødsfald blev efterfølgende rapporteret. Dødsårsagerne var relateret til PAH. Der bør ikke anvendes højere doser end den anbefalede til pædiatriske patienter med PAH (se pkt. 4.2 og 4.4).

Maksimal VO_2 blev vurderet 1 år efter, det placebokontrollerede studie startede. Af de forsøgspersoner, der havde fået sildenafil, og som udviklingsmæssigt var i stand til at udføre CPET-testen, havde 59/114 (52%) forsøgspersoner ikke vist forværring i maksimal VO_2 fra initieringen af sildenafil-behandlingen. Tilsvarende havde 191 af de 229 forsøgspersoner (83%), som havde fået sildenafil, enten holdt eller forbedret deres WHO-funktionsklasse ved vurdering efter 1 år.

Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte

Der blev udført et randomiseret, dobbelt-blindt, placebokontrolleret parallelgruppeforsøg med 2 arme hos 59 nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos den nyfødte (PPHN) eller hypoksisk respirationssvigt (HRF) og med risiko for PPHN med et oxygeneringsindeks (OI) >15 og <60 . Det primære formål var at vurdere virkningen og sikkerheden af intravenøs sildenafil, som tillæg til inhaleret nitrogenmonoxid (iNO) sammenlignet med iNO alene.

De sideordnede, primære endepunkter var forekomsten af behandlingssvigt, defineret som behov for yderligere behandling mod PPHN, behov for ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO) eller død under forsøget, og tid på iNO-behandling efter initiering af den intravenøse forsøgsmedicin hos patienter uden behandlingssvigt. Forskellen i forekomsten af behandlingssvigt var ikke statistisk signifikant mellem de to behandlingsgrupper (henholdsvis 27,6 % og 20,0 % i gruppen, der fik iNO + intravenøs sildenafil, og gruppen, der fik iNO + placebo). For patienter uden behandlingssvigt var gennemsnitstiden på iNO-behandling efter initiering af den intravenøse forsøgsmedicin den samme, cirka 4,1 dage, for de 2 behandlingsgrupper.

Der blev indberettet behandlingsrelaterede bivirkninger og alvorlige bivirkninger hos henholdsvis 22 (75,9%) og 7 (24,1%) forsøgspersoner i behandlingsgruppen med iNO + intravenøs sildenafil, og henholdsvis 19 (63,3%) og 2 (6,7%) forsøgspersoner i gruppen, der fik iNO + placebo. De mest almindeligt indberettede behandlingsrelaterede bivirkninger var hypotension (8 [27,6%] forsøgspersoner), hypokaliæmi (7 [24,1%] forsøgspersoner), anæmi og nedtrapningssyndrom (4 [13,8%] forsøgspersoner på hver) og bradykardi (3 [10,3%] forsøgspersoner) i behandlingsgruppen med iNO + intravenøs sildenafil, og pneumothorax (4 [13,3%] forsøgspersoner), anæmi, ødem,

hyperbilirubinæmi, forhøjet C-reaktivt protein og hypotension (3 [10,0%] forsøgspersoner på hver) i behandlingsgruppen med iNO + placebo (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Sildenafil absorberes hurtigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 30-120 minutter (gennemsnitligt 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 41% (fra 25-63%). Efter oral indgift af 3 daglige doser af sildenafil øges AUC og $C_{\max}$ proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (20-40 mg). Efter orale doser på 80 mg 3 gange dagligt ses en stigning i sildenafil's plasmaniveauer, der er en anelse højere end proportionale med dosis. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er den gennemsnitlige orale biotilgængelighed for sildenafil efter 80 mg 3 gange dagligt 43% (90% CI: 27-60%) højere sammenlignet med de lavere doser.

Når sildenafil tages sammen med føde reduceres absorptionshastigheden med en gennemsnitlig forsinkelse i $t_{\max}$ på 60 minutter og en gennemsnitlig sænkning af $C_{\max}$ på 29%, men absorptionsgraden er imidlertid ikke signifikant påvirket (AUC faldt med 11%).

Fordeling

Det gennemsnitlige *steady-state* fordelingsvolumen (V_{ss}) for sildenafil er 105 l, hvilket tyder på fordeling i vævet. Efter orale doser på 20 mg 3 gange dagligt er den gennemsnitlige maksimale totale plasmakoncentration af sildenafil ved *steady-state* ca. 113 ng/ml. Sildenafil og dets væsentligste cirkulerende N-desmethylmetabolit er omtrent 96% bundet til plasmaproteiner. Proteinbindingen er uafhængig af de totale lægemiddelkoncentrationer.

Biotransformation

Sildenafil metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 (primær vej) og CYP2C9 (sekundær vej) mikrosomale leverisoenzymer. Den væsentligste cirkulerende metabolit er resultatet af en N-demetylering af sildenafil. Denne metabolit har en fosfodiesteraseselektivitetsprofil svarende til sildenafil og en *in vitro* styrke over for PDE5 på ca. 50% af moderstoffet. N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en halveringstid på ca. 4 timer. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er plasmakoncentrationerne af N-desmethylmetabolitten ca. 72% af sildenafil's efter 20 mg 3 gange dagligt (overført til et 36% bidrag til sildenafil's farmakologiske effekt). Den efterfølgende effekt på virkningen er ukendt.

Elimination

Sildenafil's totale clearance er 41 l/time med en deraf følgende halveringstid på 3-5 timer. Efter enten oral eller intravenøs indgift udskilles sildenafil som metabolitter hovedsageligt i fæces (ca. 80% af indgivet oral dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 13% af indgivet oral dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre

Hos raske ældre frivillige forsøgspersoner (65 år og derover) ses en reduceret clearance af sildenafil, som medfører ca. 90% højere plasmakoncentration af sildenafil og den aktive N-desmethylmetabolit, sammenlignet med yngre frivillige forsøgspersoner (18-45 år). Som følge af aldersforskelle i plasmaproteinbindingen er den tilsvarende stigning i plasmakoncentration af fri sildenafil ca. 40%.

Nedsat nyrefunktion

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance = 30-80 ml/min) ændres farmakokinetikken af sildenafil ikke efter en enkelt oral dosis på 50 mg. Hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) reduceres sildenafil's clearance, hvilket fører til gennemsnitlige stigninger i AUC og $C_{\max}$ på hhv. 100% og 88% sammenlignet med forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat nyrefunktion. Herudover er AUC og $C_{\max}$ -værdierne for N-desmethylmetabolitten signifikant forhøjede, med hhv.

200% og 79% hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat levercirrhose (Child-Pugh klasse A og B) reduceres sildenafilens clearance, hvilket giver stigninger i AUC (85%) og $C_{\max}$ (47%) sammenlignet med frivillige forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat leverfunktion. AUC og $C_{\max}$ -værdierne for N-desmethylnmetabolitten er yderligere signifikant forhøjet med hhv. 154% og 87% hos cirrotiske forsøgspersoner sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Farmakokinetikken af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion.

Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er de gennemsnitlige *steady-state* koncentrationer 20-50% højere end de undersøgte doser på 20-80 mg 3 gange dagligt sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner. Der er en fordobling af $C_{\min}$ sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner. Begge fund antyder en lavere clearance og/eller en højere oral biotilgængelighed af sildenafil hos patienter med pulmonal arteriel hypertension sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Analyse af den farmakokinetiske profil for sildenafil til patienter, der indgik i kliniske forsøg med pædiatriske patienter, viser, at legemsvægt er en god parameter til at forudsige eksponeringen hos børn. Plasmahalveringstiden for sildenafil blev estimeret til 4,2-4,4 timer i området 10-70 kg legemsvægt og viste ikke forskelle af klinisk relevans. Efter enkeltdosis på 20 mg oral sildenafil blev $C_{\max}$ estimeret til hhv. 49, 104 og 165 ng/ml for patienter, der vejede 70, 20 og 10 kg. Efter enkeltdosis på 10 mg oral sildenafil blev $C_{\max}$ estimeret til hhv. 24, 53 og 85 ng/ml for patienter, der vejede 70, 20 og 10 kg. $T_{\max}$ blev estimeret til ca. 1 time og var stort set uafhængig af legemsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoksicitet og udvikling.

Hos rotteunger, som blev behandlet præ- og postnalt med 60 mg/kg sildenafil, ses en mindre kuldstørrelse, en lavere fødselsvægt på dag 1 og et fald i overlevelse efter 4 dage ved eksponering, som er cirka 50 gange den forventede humane dosis på 20 mg 3 gange dagligt. I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale eksponering. Disse virkninger vurderes derfor af ringe relevans ved klinisk brug.

Efter eksponering, der svarer til human-terapeutiske doser, blev der i dyreforsøg ikke set bivirkninger, der anses for relevante for den kliniske anvendelse, som ikke også var set i kliniske forsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter:

Mikrokrystallinsk cellulose
Calciumhydrogenphosphat (vandfrit)
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Lactosemonohydrat
Glyceroltriacetat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/aluminium blister med 90 tabletter.
Pakningsstørrelse: 90 tabletter i en karton.
90 x 1 tablet i PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister

PVC/aluminium blister med 300 tabletter.
Pakningsstørrelse: 300 tabletter i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler for destruktion.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 28. oktober 2005
Dato for seneste fornyelse: 23. september 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revatio 0,8 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml injektionsvæske indeholder 0,8 mg sildenafil (som citrat). Hvert 20 ml hætteglas indeholder 12,5 ml injektionsvæske (10 mg sildenafil som citrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Revatio er en klar, farveløs injektionsvæske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Revatio injektionsvæske anvendes til behandling af voksne patienter (≥ 18 år) med pulmonal arteriel hypertension klassificeret som WHO-funktionsklasse II og III, og som er i oral Revatio-behandling, men som midlertidigt er ude af stand til at modtage oral behandling, men ellers er klinisk og hæmodynamisk stabile.

Oralt administreret Revatio er til behandling af voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension klassificeret som WHO-funktionsklasse II og III, til at forbedre det fysiske funktionsniveau. Virkningen er set ved primær pulmonal hypertension og ved pulmonal hypertension i forbindelse med bindevævssygdom.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling bør kun initieres og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH). I tilfælde af klinisk forværring på trods af Revatio-behandling, bør alternative behandlingsmuligheder overvejes.

Revatio injektionsvæske bør kun gives til patienter, der allerede er i oral Revatio-behandling, som erstatning for oral Revatio i tilfælde af, at de midlertidigt er ude af stand til at anvende oral Revatio-behandling.

Sikkerhed og virkning af doser større end 12,5 ml 3 gange dagligt er ikke klarlagt.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis er 10 mg (svarende til 12,5 ml) 3 gange dagligt som intravenøs bolus-injektion (se pkt. 6.6).

En dosis på 10 mg Revatio injektionsvæske giver samme eksponering for sildenafil samt N-desmethylmetabolitten og udviser sammenlignelig farmakologisk effekt som en oral dosis på 20 mg.

Patienter, som får anden medicin

Generelt bør enhver dosisjustering kun foretages efter en omhyggelig vurdering af risk/benefit. Dosisjustering af sildenafil til 10 mg 2 gange dagligt bør overvejes til patienter i behandling med CYP3A4-hæmmere som erythromycin eller saquinavir. Dosisjustering til 10 mg 1 gang dagligt anbefales ved samtidig behandling med mere potente CYP3A4-hæmmere som clarithromycin, telithromycin og nefazodon. For samtidig behandling med sildenafil og de mest potente CYP3A4-hæmmere, se pkt. 4.3. Dosisjustering af sildenafil kan være påkrævet ved samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5).

Særlige patientpopulationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre. Klinisk effekt målt på en 6 minutters gangdistance kan være mindre hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, inklusiv svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Dosisjustering til 10 mg 2 gange dagligt bør overvejes efter omhyggelig risk/benefit-vurdering, og kun hvis behandlingen ikke er veltolereret.

Nedsat leverfunktion

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B). Dosisjustering til 20 mg 2 gange dagligt bør overvejes efter omhyggelig risk/benefit-vurdering, og kun hvis behandlingen ikke er veltolereret.

Revatio er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Revatio injektionsvæske anbefales ikke til børn under 18 år pga. utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning. Uden for de godkendte indikationer må sildenafil ikke anvendes til nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte, eftersom fordelene ikke opvejer risici (se pkt. 5.1).

Afbrydelse af behandling

Data fra et begrænset antal antyder, at en pludselig afbrydelse af oral Revatio-behandling ikke er forbundet med et forværret tilbagefald af pulmonal arteriel hypertension. For at undgå en potentiel pludselig klinisk forværring under seponering af behandling bør gradvis dosisreduktion overvejes. Tæt monitorering er anbefalet i seponeringsperioden.

Administration:

Revatio injektionsvæske skal gives som intravenøs bolus-injektion. Se pkt. 6.6 for instruktion vedrørende anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med nitrogenoxiddonorer (som amylnitrit) eller enhver form for nitrater pga. nitraters hypotensive virkning (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af PDE5-hæmmere, inklusive sildenafil, med guanylatcyklase-stimulatorer, som f.eks. riociguat, er kontraindiceret, da det kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5).

Kombination med de mest potente af CYP3A4-hæmmerne (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (se pkt. 4.5).

Patienter, som pga. non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt hos følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret:

Svært nedsat leverfunktion,

Nyligt overstået slagtilfælde eller myokardieinfarkt,

Svær hypotension (blodtryk <90/50 mmHg) ved initiering.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kliniske data for intravenøs sildenafil-behandling af patienter, der er klinisk eller hæmodynamisk ustabile er ikke tilgængelige. Intravenøs behandling af disse patienter kan derfor ikke anbefales.

Effekten af Revatio er ikke fastslået hos patienter med alvorlig pulmonal arteriel hypertension (funktionsklasse IV). Hvis det kliniske billede forværres, bør behandling, der er anbefalet i en mere alvorlig fase af sygdommen, overvejes (f.eks. epoprosterol) (se pkt. 4.2).

Risk/benefit-ratio for sildenafil er ikke fastslået hos patienter med pulmonal arteriel hypertension WHO-funktionsklasse I.

Studier med sildenafil er udført med typer af pulmonal arteriel hypertension, der er relateret til primær (idiopatisk) sygdom eller forbundet med bindevævssygdom eller kongenit hjertesygdom. Anvendelse til andre former for pulmonal arteriel hypertension anbefales ikke.

Retinitis pigmentosa

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med kendte arvelige degenerative sygdomme i retina, som *retinitis pigmentosa* (et mindretal af disse patienter har arvelige sygdomme i retinas fosfodiesteraser), og dets anvendelse kan derfor ikke anbefales.

Vasodilaterende effekt

Ved ordination af sildenafil skal lægen omhyggeligt overveje, om patienter med visse underliggende tilstande vil kunne blive påvirket af sildenafil's lette til moderat vasodilaterende effekt, f.eks. hypotensive eller dehydrerede patienter eller patienter med svær venstre ventrikel udløbsobstruktion eller autonom dysfunktion (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære risikofaktorer

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af sildenafil til mandlig erektil dysfunktion rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, transitorisk iskæmisk attack, hypertension og hypotension. De fleste, men ikke alle, af disse patienter havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange hændelser er rapporteret som opstået under eller kort tid efter samleje. Få hændelser er rapporteret som opstået kort tid efter brugen af sildenafil uden seksuel aktivitet. Det har ikke været muligt at fastslå, om disse hændelser er direkte forbundet med disse eller andre faktorer.

Priapisme

Sildenafil, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcelleanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Efter markedsføringen er der rapporteret forlænget erektion og priapisme ved brug af sildenafil. Patienten skal informeres om straks at søge læge, hvis en erektion varer længere end 4 timer. Hvis priapisme ikke behandles med det samme, kan det resultere i beskadigelse af penisvæv og permanent impotens (se pkt. 4.8).

Vaso-okklusiv krise hos patienter med seglcelleanæmi

Sildenafil må ikke anvendes til patienter med pulmonal hypertension sekundært til seglcelleanæmi. I et klinisk studie blev tilfælde af vaso-okklusiv krise, der krævede indlæggelse, set hyppigere hos patienter, der fik Revatio, end hos patienter, der fik placebo, hvilket førte til, at studiet blev afsluttet før tid.

Synsrelaterede hændelser

Der er spontant rapporteret synsdefekter i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere (se pkt. 4.8). Tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati, der er en sjælden tilstand, er både rapporteret spontant og i et observationsstudie i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere (se pkt. 4.8). Hvis der pludseligt opstår synsdefekt, skal behandlingen straks seponeres, og alternativ behandling bør overvejes (se pkt. 4.3).

Alfa-blokkere

Det anbefales at udvise forsigtighed, når sildenafil anvendes hos patienter, der samtidigt anvender en alfa-blokker, idet dette hos følsomme patienter kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5). For at mindske risikoen for udvikling af ortostatisk hypotension, bør patienterne være hæmodynamisk stabile på alfa-blokker-behandling, førend sildenafilbehandling initieres. Lægen bør informere patienten om, hvad han/hun skal gøre i tilfælde af ortostatiske hypotensive symptomer.

Blødningsforstyrrelser

Studier med humane blodplader tyder på, at sildenafil kan forstærke den antikoagulerende effekt af natriumnitroprussid *in vitro*. Der er ingen sikkerhedsinformation vedrørende anvendelsen af sildenafil til patienter med blødningslidelser eller aktive sår i mave-tarmkanalen. Sildenafil bør derfor kun anvendes til disse patienter efter omhyggelig risk/benefit-vurdering.

Vitamin-K-antagonister

Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension kan der være en potential øget risiko for blødning, når sildenafil initieres hos patienter, der allerede anvender en vitamin-K-antagonist, især hos patienter med pulmonal arteriel hypertension sekundært til bindevævssygdom.

Veneokklusiv sygdom

Der er ikke tilgængelige data vedrørende sildenafil til patienter med pulmonal hypertension i forbindelse med pulmonal veneokklusiv sygdom. Tilfælde af livstruende lungeødem er imidlertid rapporteret ved brug af vasodilatorer (hovedsagelig prostacyclin) hos disse patienter. Som en konsekvens bør muligheden for en veneokklusiv sygdom overvejes, hvis der er tegn på lungeødem, når sildenafil anvendes hos patienter med pulmonal hypertension.

Anvendelse af sildenafil sammen med bosentan

Sildenafil's virkningevne hos patienter, der allerede er i behandling med bosentan, er ikke påvist endegyldigt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Samtidig anvendelse med andre PDE5-hæmmere

Sildenafil's sikkerhed og effekt ved samtidig anvendelse af andre PDE5-hæmmere, herunder Viagra, er ikke undersøgt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension og samtidig anvendelse kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Med mindre andet er angivet er interaktionsstudier udført med oralt administreret sildenafil hos raske, voksne, mandlige forsøgspersoner. Disse resultater kan anvendes for andre populationer og indgivelsesformer.

Virksomheder af andre præparater på intravenøst administreret sildenafil

Baseret på en farmakokinetisk model formodes det, at interaktioner med CYP3A4-hæmmere er mindre end dem, der er set efter oral indgift. Omfanget af interaktionerne forventes mindre for

intravenøst administreret sildenafil, idet interaktionerne for oral sildenafil i det mindste for en dels vedkommende skyldes first-pass metabolisme.

Virkninger af andre præparater på oralt administreret sildenafil

In vitro studier

Sildenafil's metabolisme finder overvejende sted via CYP (cytokrom P450) isoformer 3A4 (primær vej) og 2C9 (sekundær vej). Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer nedsætte clearance af sildenafil, og induktorer af disse isoenzymer kan øge clearance af sildenafil. Dosisrekommendation se pkt. 4.2 og 4.3.

In vivo studier

Samtidig anvendelse af sildenafil og intravenøs epoprostenol er undersøgt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Sikkerhed og effekt af sildenafil ved samtidig anvendelse af andre lægemidler til pulmonal arteriel hypertension (f.eks. ambrisentan, iloprost) er ikke undersøgt i kontrollerede kliniske studier. Forsigtighed tilrådes derfor ved samtidig anvendelse

Sikkerhed og effekt af sildenafil ved samtidig anvendelse af andre PDE5-hæmmere er ikke undersøgt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.4).

Populationsfarmakokinetiske analyser af kliniske undersøgelsesdata af pulmonal arteriel hypertension tyder på en reduktion af sildenafil's clearance og/eller en stigning i oral biotilgængelighed, ved administration sammen med CYP3A4-substrater og kombinationen af CYP3A4-substrater og beta-blokkere. Disse var de eneste faktorer med statistisk signifikant indvirkning på oralt administreret sildenafil's farmakokinetik hos patienter med pulmonal arteriel hypertension. Hos patienter på CYP3A4-substrater og CYP3A4-substrater plus beta-blokker, var eksponeringen til sildenafil hhv. 43% og 66% højere sammenlignet med patienter, der ikke fik disse lægemidler. Sildenafil's eksponering var 5 gange højere ved oralt administreret dosis på 80 mg 3 gange dagligt sammenlignet med en eksponering med en oralt administreret dosis på 20 mg 3 gange dagligt. Dette koncentrationsinterval dækker stigningen i sildenafil's eksponering set i specielt designede lægemiddelinteraktionsstudier med CYP3A4-hæmmere (undtagen de mest potente af CYP3A4-hæmmerne som f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

CYP3A4-induktorer ser ud til at have en betydelig indvirkning på farmakokinetikken af oralt administreret sildenafil hos patienter med pulmonal arteriel hypertension, hvilket er bekræftet i et *in-vivo* interaktionsstudie med CYP3A4-induktoren bosentan.

Samtidig anvendelse af bosentan (en moderat induktor af CYP3A4, CYP2C9 og muligvis af CYP2C19) 125 mg 2 gange dagligt og oralt administreret sildenafil 80 mg 3 gange dagligt (ved *steady-state*) i 6 dage gav et fald i sildenafil's AUC på 63% hos raske frivillige forsøgspersoner. En populationsfarmakokinetisk analyse af data fra kliniske studier med sildenafil hos voksne PAH-patienter, herunder et 12-ugers studie, der vurderede effekten og sikkerheden af 20 mg sildenafil oralt 3 gange dagligt som tillæg til en stabil dosis bosentan (62,5-125 mg 2 gange dagligt), indikerede et fald i eksponeringen for sildenafil ved samtidig administration af bosentan, som svarede til det, der sås hos raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.4 og 5.1).

Effekten af sildenafil bør overvåges nøje hos patienter, der samtidigt anvender potente CYP3A4-induktorer som carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon og rifampicin.

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren, ritonavir, som er en meget potent P450 hæmmer, ved *steady-state* (500 mg 2 gange dagligt) og enkeltdosis af oralt administreret sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafil's C_{max} på 300% (4 gange) og en stigning i sildenafil's plasma AUC på 1.000% (11 gange). Efter 24 timer er sildenafil's plasmaniveauer stadig ca. 200 ng/ml sammenlignet med ca. 5 ng/ml, når sildenafil bliver anvendt alene. Dette er i overensstemmelse med ritonavirs udtalte virkning på et bredt udvalg af P450-substrater. På baggrund af resultaterne af disse farmakokinetiske studier er

samtidig indgift af sildenafil og ritonavir kontraindiceret hos patienter med pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren saquinavir, en CYP3A4-hæmmer, ved *steady-state* (1.200 mg 3 gange dagligt) og oralt administreret enkeltdosis sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafilens C_{max} på 140% og en stigning i sildenafilens plasma AUC på 210%. Sildenafil har ingen virkning på saquinavirs farmakokinetik. Dosisrekommendation, se pkt. 4.2.

Ved oral indgift af en enkeltdosis sildenafil 100 mg sammen med erythromycin, en moderat CYP3A4-hæmmer, i *steady-state* (500 mg 2 gange daglig i 5 dage) ses en 182% stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Dosisrekommendation, se pkt. 4.2. Hos raske mandlige frivillige forsøgspersoner ses for azithromycin (500 mg daglig i 3 dage) ingen tegn på ændringer af AUC, C_{max} , T_{max} , eliminationshastigheds-konstanten eller efterfølgende halveringstid for oralt administreret sildenafil eller dets væsentligste cirkulerende metabolit. Dosisjustering er ikke nødvendig. Hos raske frivillige forsøgspersoner gav cimetidin (800 mg), en CYP450-hæmmer og ikke specifik CYP3A4-hæmmer, en 56% stigning i plasmakoncentrationer af sildenafil ved oralt administreret indgift sammen med sildenafil (50 mg). Dosisjustering er ikke nødvendig.

De mest potente CYP3A4-hæmmere såsom ketoconazol og itraconazol må forventes at have en effekt tilsvarende ritonavir (se pkt 4.3). CYP3A4-hæmmere (som f.eks. clarithromycin, telithromycin og nefazodon) forventes at have en effekt, der ligger imellem ritonavir og CYP3A4-hæmmere (som f.eks. saquinavir/erythromycin), formodet en 7-gange øgning i eksponering. Derfor anbefales dosisjustering ved anvendelse af CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2).

Populationsfarmakokinetiske analyser hos patienter med pulmonal arteriel hypertension, der fik oralt administreret sildenafil, tyder på, at samtidig anvendelse af beta-blokkere i kombination med CYP3A4-substrater kan resultere i en øget sildenafil-eksponering sammenlignet med anvendelse af CYP3A4-substrater alene.

Grapefrugtjuice er en svag CYP3A4-hæmmer af tarmvæggens metabolisme, og kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af oralt administreret sildenafil. Dosisjustering er ikke nødvendig, men samtidig indtagelse af sildenafil og grapefrugtjuice anbefales ikke.

Enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påvirker ikke den orale biotilgængelighed af sildenafil.

Samtidig administration af orale antikonceptiva (30 µg ethinylestradiol og 150 µg levonorgestrel) påvirker ikke sildenafilens orale farmakokinetik.

Nicorandil er en hybrid af kaliumkanalaktivator og nitrat. På grund af nitratkomponenten kan det muligvis give alvorlig interaktion med sildenafil (se pkt. 4.3).

Virkninger af oralt administreret sildenafil på andre lægemidler

In vitro studier

Sildenafil er en svag hæmmer af CYP-isoformer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Der er ingen data vedrørende interaktion af sildenafil og ikke-specifikke fosfodiesterasehæmmere, såsom teophyllin eller dipyridamol.

In vivo studier

Der ses ingen signifikante interaktioner, når oralt administreret sildenafil (50 mg) anvendes sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), som begge metaboliseres af CYP2C9.

Oralt administreret sildenafil har ingen signifikant effekt på atorvastatins eksponering (AUC steg 11%), hvilket tyder på, at sildenafil ikke har en relevant klinisk effekt på CYP3A4.

Der ses ingen interaktioner mellem sildenafil (100 mg enkeltdosis administreret oralt) og acenocoumarol.

Oralt administreret sildenafil (50 mg) øger ikke den af acetylsalicylsyre (150 mg) forlængede blødningstid.

Oralt administreret sildenafil (50 mg) forstærker ikke den hypotensive effekt af alkohol hos raske frivillige forsøgspersoner med gennemsnitlige maksimale koncentrationer af alkohol i blodet på 80 mg/dl (0,8 ‰).

I et studie med raske frivillige forsøgspersoner gav oralt administreret sildenafil ved *steady-state* (80 mg 3 gange dagligt) en stigning i bosentans AUC på 50% (125 mg 2 gange dagligt). En populationsfarmakokinetisk analyse af data fra et studie med voksne PAH-patienter, som fik baggrundsbehandling med bosentan (62,5-125 mg 2 gange dagligt), indikerede en stigning i AUC (20% (95% CI: 9,8-30,8) for bosentan ved samtidig administration af *steady-state* sildenafil (20 mg 3 gange dagligt), som er mindre end den, der ses hos raske frivillige forsøgspersoner ved samtidig administration af 80 mg sildenafil 3 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.1).

I et særligt interaktionsstudie, hvor oralt administreret sildenafil (100 mg) blev givet sammen med amlodipin til hypertensive patienter, sås et yderligere fald i det systoliske blodtryk i liggende stilling på 8 mmHg. Det tilsvarende fald i det diastoliske blodtryk i liggende stilling var 7 mmHg. Disse yderligere blodtryksfald var af samme størrelsesorden, som når sildenafil blev givet alene til raske frivillige forsøgspersoner.

I 3 specifikke lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudier blev alfa-blokkeren doxazosin (4 mg og 8 mg) og oralt administreret sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) anvendt samtidigt hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabiliseret på doxazosinbehandling. Hos disse studiepopulationer ses gennemsnitlig yderligere fald i det systoliske og diastoliske blodtryk i liggende stilling på hhv. 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg, og gennemsnitlig yderligere fald i blodtrykket i stående stilling på hhv. 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doxazosin gives samtidigt til patienter, der er stabiliseret på doxazosinbehandling, ses af og til rapporter, hvor patienter oplever symptomatisk ortostatisk hypotension. Disse rapporter omfatter svimmelhed og uklarhed, men ikke synkope. Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos følsomme patienter føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.4).

Sildenafil (100 mg enkeltdosis administreret oralt) påvirker ikke *steady-state* farmakokinetikken af HIV-proteasehæmmeren saquinavir, som er et CYP3A4-substrat/hæmmer.

I overensstemmelse med sildenafilens kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se pkt. 5.1) har sildenafil vist sig at forstærke den hypotensive effekt af nitrater. Samtidig anvendelse af nitrogenoxiddonorer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Riociguat

Prækliniske studier viste en additiv systemisk blodtrykssænkende virkning, når PDE5-hæmmere blev kombineret med riociguat. I kliniske studier har riociguat vist sig at forstærke den hypotensive virkning af PDE5-hæmmere. Der var ingen evidens for en gunstig klinisk effekt af kombinationen i den undersøgte population. Samtidig brug af riociguat med PDE5-hæmmere, inklusive sildenafil, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Oralt administreret sildenafil har ingen klinisk betydende indvirkning på plasmaniveauerne af orale antikonceptiva (30 µg ethinylestradiol og 150 µg levonorgestrel).

Tilføjelse af en enkelt dosis sildenafil til sacubitril/valsartan ved *steady-state* hos patienter med hypertension var forbundet med en signifikant større reduktion af blodtrykket sammenlignet med administration af sacubitril/valsartan alene. Derfor skal der udvises forsigtighed, når sildenafil initieres hos patienter, som behandles med sacubitril/valsartan.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder og prævention hos mænd og kvinder

På grund af manglende data om virkningen af Revatio hos gravide kvinder, anbefales Revatio ikke til kvinder i den fertile alder medmindre der anvendes passende prævention.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af sildenafil hos gravide kvinder. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger ved graviditet, embryonets/fosterets udvikling. Dyreforsøg har påvist toksicitet med hensyn til den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Revatio bør pga. manglende data ikke anvendes til gravide, medmindre det er strengt nødvendigt.

Amning

Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med ammende kvinder. Data fra en enkelt ammende kvinde indikerer, at sildenafil og dets aktive metabolit N-desmethylsildenafil udskilles i meget små mængder i human mælk. Der findes ingen tilgængelige kliniske data vedrørende bivirkninger hos ammede spædbørn, men de indtagne mængder forventes ikke at forårsage bivirkninger. Ordinerende læger bør nøje vurdere moderens kliniske behov for sildenafil samt eventuelle potentielle bivirkninger hos det ammede barn.

Fertilitet

Prækliniske data tyder ikke på særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle fertilitetsstudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Revatio påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og ændret syn i kliniske studier med sildenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Revatio, inden de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger ved intravenøst administreret Revatio svarer til dem for oralt administreret Revatio. Da der er begrænsede data for intravenøs Revatio, og da den farmakokinetiske model forudsiger, at 20 mg oralt administreret og 10 mg intravenøst administreret Revatio vil medføre samme plasmaeksponering, understøttes sikkerhedsinformationen for intravenøs Revatio af sikkerhedsinformationen for oral Revatio.

Intravenøs administration

10 mg Revatio injektionsvæske giver samme eksponering for sildenafil og dets N-desmethylmetabolit og den kombinerede farmakologiske effekt er sammenlignelig med den for en oralt administreret dosis på 20 mg.

Studie A1481262 var et enkeltcenter, enkeltdosis, open-label forsøg for at fastslå sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik af en enkelt intravenøst administreret dosis sildenafil (10 mg) givet som en bolus-injektion til patienter med pulmonal arteriel hypertension, der allerede var i stabil behandling med oralt administreret Revatio 20 mg 3 gange dagligt.

I alt 10 patienter blev rekrutteret og fuldførte studiet. Den gennemsnitlige posturale ændring i systolisk og diastolisk blodtryk over tid var lille (< 10 mmHg) og vendte tilbage til *baseline* efter 2 timer. Der blev ikke observeret symptomer på hypotension ved disse ændringer. De gennemsnitlige ændringer i

hjerterefrekvens var ikke klinisk signifikante. To patienter fik alt 3 bivirkninger (ansigtsrødme, flatulens og hestegnninger). Der blev set 1 alvorlig bivirkning hos en patient med svær iskæmisk kardiomyopati, som fik ventrikelflimren og døde 6 dage efter indgift af studiemedicinen. Denne hændelse kunne ikke sammenkædes med studiemedicinen.

Oral administration

I det pivotale placebo-kontrollerede studie af Revatio ved pulmonal arteriel hypertension blev i alt 207 patienter randomiseret til behandling med 20 mg, 40 mg eller 80 mg Revatio 3 gange dagligt, og 70 patienter blev randomiseret til placebo. Behandlingsvarigheden var 12 uger. Totalt seponerede hhv. 2,9%, 3,0% og 8,5% af patienterne behandlingen med 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil 3 gange dagligt sammenlignet med 2,9% i placebogruppen. Af de 277 forsøgspersoner, som deltog i pivotalt studiet, indgik 259 i det langvarige forlængelsesstudie. Der blev givet doser på op til 80 mg 3 gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis på 20 mg 3 gange dagligt), og efter 3 år blev 87% af 183 patienter behandlet med Revatio 80 mg 3 gange dagligt.

I et placebo-kontrolleret studie af Revatio som tillæg til intravenøs epoprostenol ved pulmonal arteriel hypertension blev i alt 134 patienter behandlet med oralt administreret Revatio (i en fastsat dosistitrering, der startede fra 20 mg 3 gange dagligt til 40 mg og herefter 80 mg 3 gange dagligt alt efter hvor godt det blev tolereret) og epoprostenol; 131 patienter blev behandlet med placebo og epoprostenol. Behandlingsvarigheden var 16 uger. For sildenafil/epoprostenol-behandlede patienter var den samlede hyppighed for ophør med behandling pga. bivirkninger 5,2% sammenlignet med 10,7% hos de placebo/epoprostenol-behandlede patienter. De senest rapporterede bivirkninger, som forekommer hyppigere i sildenafil/epoprostenolgruppen, er okulær hyperæmi, sløret syn, tilstopning af næsen, svedtendens om natten, rygsmerte og mundtørhed. De kendte bivirkninger, som hovedpine, ansigtsrødme, smerter i ekstremiteterne og ødeme, ses hyppigere hos sildenafil/epoprostenol-behandlede patienter sammenlignet med placebo/epoprostenol-behandlede patienter. Af de patienter, der gennemførte det indledende studie, indgik 242 i et langvarigt forlængelsesstudie. Patienterne fik doser på op til 80 mg 3 gange dagligt, og efter 3 år var 68% af 133 patienter i behandling med Revatio 80 mg 3 gange dagligt.

I to placebo-kontrollerede studier med oralt administreret Revatio er bivirkningerne generelt milde til moderate. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger (større eller lig med 10%) for Revatio sammenlignet med placebo er hovedpine, ansigtsrødme, dyspepsi, diarré og smerter i ekstremiteterne.

I et studie, der vurderede virkningen af forskellige dosisniveauer af sildenafil, stemte sikkerhedsdataene for sildenafil 20 mg 3 gange dagligt (anbefalet dosis) og for sildenafil 80 mg tre gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis) overens med den sikkerhedsprofil for sildenafil, der er fastslået i tidligere studier med voksne med PAH.

Skema over bivirkninger

Bivirkninger, der forekommer hos $\geq 1\%$ af Revatio-behandlede patienter, og som er hyppigere ($\geq 1\%$ forskel) for Revatio i pivotalt studiet eller i det Revatiokombinerede datasæt for begge placebo-kontrollerede studier med pulmonal arteriel hypertension i oralt administrerede doser på 20 mg, 40 mg eller 80 mg 3 gange dagligt, er anført i skema 1 nedenfor. Bivirkningerne er angivet efter klasse og frekvens (meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data)). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger rapporteret efter markedsføring er anført i kursiv.

Skema 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier med sildenafil hos voksne med PAH og fra erfaring efter markedsføringen

MedDRA-system organklasse (V 14.0)	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig	cellulitis, influenza, bronkitis, sinusitis, rhinitis, gastroenteritis
Blod og lymfesystem	
Almindelig	anæmi
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	væskeophobning
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	søvnløshed, angst
Nervesystemet	
Meget almindelig	hovedpine
Almindelig	migræne, tremor, paræstesi, brændende følelse, hypæstesi
Øjne	
Almindelig	retinablødning, nedsat syn, sløret syn, fotofobi, chromatopsia, cyanopsia, øjenirritation, okulær hyperæmi
Ikke almindelig	uskarpt syn, dobbeltsyn, usædvanlig følelse i øjet
Ikke kendt	<i>non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION)*, vaskulær okklusion i retina*, synsfeltdefekt*</i>
Øre og labyrint	
Almindelig	vertigo
Ikke kendt	<i>pludseligthøre tab</i>
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	ansigtsrødme
Ikke kendt	<i>hypotension</i>
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	epistaxis, hoste, tilstopning af næsen
Mave-tarmkanalen	
Meget almindelig	diarré, dyspepsi
Almindelig	gastritis, gastroøsofageal refluxsygdom, hæmoroider, oppustet abdomen, mundtørhed
Hud og subkutane væv	
Almindelig	alopeci, erytem, svedtendens om natten
Ikke kendt	<i>udslæt</i>
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	ekstremitetssmerter
Almindelig	myalgi, rygsmerter
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	hæmaturi
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	blødning fra penis, hæmatospermi, gynækomasti
Ikke kendt	<i>priapisme, kraftigere erektion</i>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	pyreksi

*Disse bivirkninger/hændelser er rapporteret hos patienter, der tager sildenafil til behandling af erektil dysfunktion (MED).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I enkelt dosisstudier på frivillige forsøgspersoner med oralt administrerede doser op til 800 mg er bivirkningerne de samme, som ses efter lavere doser, men hyppighed og sværhedsgrad er øget. Ved oralt administrerede enkelt doser på 200 mg ses øget incidens af bivirkninger (hovedpine, ansigtsrødme, svimmelhed, dyspepsi, tilstopning af næsen og synsforstyrrelser).

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da sildenafil i høj grad er bundet til plasmaproteiner, og ikke udskilles i urinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologika. Lægemidler til erektil dysfunktion, ATC-kode: G04B E03.

Virkningsmekanisme

Sildenafil er en potent og selektiv hæmmer af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik fosfodiesterase type 5 (PDE5), enzymet der er ansvarlig for nedbrydningen af cGMP. Bortset fra tilstedeværelsen af dette enzym i corpus cavernosum i penis, er PDE5 også tilstede i muskulaturen i de pulmonale kar. Sildenafil øger derfor cGMP i de pulmonale vaskulære glatte muskelceller, med deraf følgende afslapning. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension kan dette føre til selektiv vasodilation af det pulmonale kredsløb, og i en mindre grad vasodilation i den systemiske cirkulation.

Farmakodynamisk effekt

In vitro studier har vist, at sildenafil er selektiv for PDE5. Dets effekt er mere potent for PDE5 end for andre kendte fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 gange i forhold til PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Selektiviteten er 80 gange i forhold til PDE1 og mere end 700-gange i forhold til PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Især har sildenafil mere end 4.000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, den cAMP-specifikke fosfodiesteraseisoform, som er involveret i kontrollen af hjertets kontraktilitet.

Sildenafil giver let og forbigående fald i det systemiske blodtryk, som i de fleste tilfælde ikke kan opfattes som klinisk relevant. Efter kronisk oral dosering af 80 mg 3 gange dagligt til patienter med systemisk hypertension ses et gennemsnitlig fald fra *baseline* i det systoliske og diastoliske blodtryk på hhv. 9,4 mmHg og 9,1 mmHg. Efter kronisk oral dosering på 80 mg 3 gange dagligt til patienter med pulmonal arteriel hypertension ses en mindre effekt i blodtryksreduktionen (en reduktion i både systolisk og diastolisk tryk på 2 mmHg). Ved den anbefalede dosis på 20 mg oralt administreret 3 gange dagligt ses ingen reduktion i det systoliske eller diastoliske tryk.

Enkelte orale doser af sildenafil på op til 100 mg gav ingen klinisk relevant effekt på EKG hos raske frivillige forsøgspersoner. Efter kronisk dosering af 80 mg 3 gange dagligt til patienter med pulmonal arteriel hypertension ses ingen klinisk relevant effekt på EKG.

I et klinisk studie af de hæmodynamiske virkninger efter en enkelt oral dosis på 100 mg sildenafil hos 14 patienter med alvorlig koronararteriesygdom (CAD) (>70% stenoser i mindst 1 koronararterie) faldt det gennemsnitlige systoliske og diastoliske blodtryk i hvile med hhv. 7% og 6% sammenlignet med *baseline*. Gennemsnitlig pulmonalt systolisk blodtryk faldt med 9%. Sildenafil havde ingen effekt på slagvolumen og nedsatte ikke blodcirkulationen i de forsnævrede koronararterier.

Milde og forbigående ændringer i farveskelnen (blå/grøn) ses hos visse patienter ved brug af Farnsworth-Munsell 100 skærttest 1 time efter indtagelse af 100 mg, men der ses ingen effekt 2 timer efter indtagelsen. Den formodede mekanisme bag denne ændring i farveskelnen er relateret til hæmningen af PDE6, som er involveret i lystransduktionskaskaden af retina. Sildenafil har ingen effekt på synsskarphed eller kontrastfølsomheden. I et lille placebo-kontrolleret studie på patienter med dokumenteret tidlig aldersbetinget makulær degeneration (n=9), sildenafil (100 mg enkeltdosis) ses der ingen signifikante ændringer i udførte synsundersøgelser (synsskarphed, farveskelnen ved simuleret trafiklys, Humphrey perimenter og fotostress).

Klinisk effekt og sikkerhed

Effekt af intravenøst administreret sildenafil hos voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension:

10 mg Revatio injektionsvæske forventes at give samme eksponering for sildenafil og dets N-desmethylnmetabolit, og den kombinerede farmakologiske effekt forventes at være sammenlignelig med den for en oralt administreret dosis på 20 mg. Dette er udelukkende baseret på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2). Konsekvenserne af den deraf følgende lavere eksponering for den aktive N-desmethylnmetabolit, som ses efter gentagen intravenøs indgift af Revatio, er ikke undersøgt. Der er ikke udført kliniske studier til at vise, at de to formuleringer har sammenlignelig effekt.

Studie A1481262 var et enkeltcenter, enkeltdosis, open-label studie for at fastslå sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik af en enkelt intravenøst administreret dosis af sildenafil (10 mg) givet som en bolus-injektion til patienter med pulmonal arteriel hypertension, der allerede var i stabil behandling med oralt administreret Revatio 20 mg 3 gange dagligt.

I alt 10 patienter blev rekrutteret og fuldførte studiet. 8 patienter fik bosentan, og 1 patient fik treprostinil sammen med bosentan og Revatio. Efter indgift blev blodtrykket (i siddende og stående stilling) og hjertefrekvens målt efter 30, 60, 120, 180 og 360 minutter. Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i blodtryk (i siddende stilling) var størst efter 1 time, -9,1 mmHg (SD ± 12,5) og -3,0 mmHg (SD ± 4,9) for hhv. systolisk og diastolisk blodtryk. Den gennemsnitlige posturale ændring i systolisk og diastolisk blodtryk over tid var lille (< 10 mmHg) og vendte tilbage til *baseline* efter 2 timer.

Effekt af oralt administreret sildenafil hos voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH)

Et randomiseret dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie blev udført på 278 patienter med primær pulmonal hypertension, PAH forbundet med bindevævssygdom og PAH efterfulgt af kirurgisk intervention af medfødte hjertelidelser. Patienterne blev randomiseret til 1 af 4 behandlingsgrupper: Placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg eller sildenafil 80 mg 3 gange dagligt. Af de 278 randomiserede patienter fik 277 patienter mindst 1 dosis af studiemedicinen. Studiepopulationen bestod af 68 (25%) mænd og 209 (75%) kvinder med en gennemsnitsalder på 49 år (alder 18-81 år) og *baseline* 6 minutters gangtest med en distance på mellem 100 og 450 meter inklusive (gennemsnit: 344 meter). 175 patienter (63%) inkluderes med diagnosen primær pulmonal hypertension, 84 (30%) med diagnosen PAH forbundet med bindevævssygdom og 18 (7%) af patienterne med diagnosen PAH efterfulgt kirurgisk intervention af medfødt hjertelidelser. De fleste patienter var ved *baseline* klassificeret i WHO-funktionsklasse II (107/277, 39%) eller III (160/277, 58%) med en gennemsnitlig 6 minutters gangdistance på hhv. 378 meter og 326 meter ved *baseline*; færre patienter var i klasse I (1/277, 0,4%) eller IV (9/277, 3%) ved *baseline*. Patienter med venstre ventrikulær uddrivningsfraktion <45% eller venstre ventrikulær forkortningsfraktion <0,2% blev ikke undersøgt.

Sildenafil (eller placebo) blev adderet patienternes standardbehandling, som kunne omfatte en kombination af antikoagulantia, digoxin, calciumkanalblokkere, diuretika eller oxygen. Brugen af prostacyclin, prostacyclin analoger og endothelinreceptorantagonister som tillægsbehandling samt arginin-tilskud var ikke tilladt. Patienter, som havde tidligere behandlingssvigt med bosentan, blev udelukket fra studiet.

Det primære endepunkt for effekt var ændring fra *baseline* til uge 12 for en 6 minutters gangdistance (6MWD). En statistisk signifikant stigning i 6MWD blev set i alle 3 sildenafil-dosis-grupper sammenlignet med placebo. Placebo-korrigeret stigning i 6MWD var 45 meter (p<0,0001), 46 meter

($p < 0,0001$) og 50 meter ($p < 0,0001$) for hhv. sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg. Der var ingen signifikant forskel i effekten mellem sildenafil-doserne. For patienter med 6MWD < 325 meter ved *baseline* blev der set bedre effekt ved højere doser (placebo-korrigeret stigning på 58 meter, 65 meter og 87 meter for hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt).

En statistisk signifikant stigning i 6MWD blev set i 20 mg dosisgruppe efter analyse i henhold til WHO-funktionsklasse. Placebokorrigeret stigning i gangdistance var 49 meter ($p = 0,0007$) for klasse II og 45 meter ($p = 0,0031$) for klasse III.

Forbedring i 6MWD var synlig efter 4 ugers behandling, og denne virkning blev opretholdt ved uge 8 og 12. Resultaterne var generelt konsistente i undergrupperne i henhold til ætiologi (primær og PAH forbundet med bindevævssygdom), WHOfunktionsklasse, køn, race, undersøgelsessted, middel PAP og PVRI.

Patienter på alle doser af sildenafil opnåede en statistisk signifikant reduktion i middel pulmonalt arterielt tryk (mPAP) og pulmonal vaskulær modstand (PVR) sammenlignet med dem, der fik placebo. Placebokorrigeret behandlingseffekt af mPAP var -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) og -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) for hhv. sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt. Placebokorrigeret behandlingseffekt af PVR var -178 dyn.sek/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 dyn.sek/cm⁵ ($p = 0,017$) og 320 dyn.sek/cm⁵ ($p < 0,0001$) for hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt. Den procentvise reduktion i PVR (11,2%, 12,9%, 23,3%) efter 12 uger for sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt var proportionelt større end reduktionen i systemisk vaskulær modstand (SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Effekten af sildenafil på mortalitet er ukendt.

En større procentdel af patienterne på alle 3 sildenafil-doser (28%, 36% og 42% af patienterne, der fik hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt) viste forbedring på mindst en WHO-funktionsklasse efter 12 uger sammenlignet med placebo (7%). De respektive *odds-ratio* var 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) og 5,75 ($p = 0,0001$).

Data for langtidsoverlevelse i naiv population

De patienter, der blev inkluderet i det pivotale studie (oralt administreret), var egnede til at indgå i et langvarigt, åbent, studie, der blev forlænget. Efter 3 år fik 87% af patienterne en dosis på 80 mg 3 gange dagligt. I pivotstudiet blev i alt 207 patienter behandlet med Revatio, og status for patienternes langtidsoverlevelse blev vurderet i mindst 3 år. I denne population var Kaplan-Meier-estimer for 1, 2 og 3 års overlevelse hhv. 96 %, 91 % og 82 %. Ved *baseline* var overlevelse for patienter i WHO-funktionsklasse II efter 1, 2 og 3 år hhv. 99 %, 91 % og 84 %, og for patienter i WHO-funktionsklasse III hhv. 94 %, 90 % og 81 %.

Effekt af oralt administreret sildenafil hos voksne patienter med PAH (ved anvendelse sammen med epoprostenol)

Der blev udført et randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie med 267 patienter med PAH, som var stabiliseret på intravenøs epoprostenol. PAH-patienterne inkluderede dem med primær pulmonal arteriel hypertension (212/267, 79%) og PAH associeret med bindevævssygdom (55/267, 21%). De fleste patienter var klassificeret i WHO-funktionsklasse II (68/267, 26%) eller III (175/267, 66%). Få patienter var klasse I (3/267, 1%) eller IV (16/267, 6%) ved *baseline*. For nogle få patienter (5/267, 2%) var WHO-funktionsklassen ukendt. Patienterne blev randomiserede til placebo eller sildenafil (i en fast dosistitrering, som starter fra 20 mg 3 gange dagligt til 40 mg og herefter 80 mg 3 gange dagligt alt efter hvor godt det blev tolereret) anvendt i kombination med intravenøs epoprostenol.

Det primære endepunkt for effekt var ændring fra *baseline* til uge 16 for en 6 minutters gangdistance. Der var et statistisk signifikant benefit ved sildenafil sammenlignet med placebo ved en 6 minutters gangdistance. Der blev set en gennemsnitlig placebo-korrigeret øgning i gangdistancen på 26 meter til fordel for sildenafil (95% CI: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). Hos patienter med en *baseline* gangdistance på ≥ 325 m var behandlingseffekten 38,4 m til sildenafiles fordel. Hos patienter med en gangdistance på < 325 m var behandlingseffekten 2,3 m til placebos fordel. Hos patienter med primær PAH var behandlingseffekten 31,1 m sammenlignet med 7,7 m hos patienter med PAH associeret med

bindevævssygdom. Forskellen mellem resultaterne i disse randomiseringsundergrupper kan være opstået ved en tilfældighed, når den begrænsede forsøgsstørrelse tages i betragtning.

Patienter på sildenafil opnåede en statistisk signifikant reduktion i middel pulmonalt arterielt tryk (mPAP) sammenlignet med dem, der fik placebo. Der blev set en gennemsnitlig placebo-korrigeret behandlingseffekt på -3,9 mmHg til fordel for sildenafil (95% CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Et sekundært endepunkt var tid indtil klinisk forværring og var defineret som tiden fra randomisering til første forekomst af symptom på klinisk forværring (død, lungetransplantation, opstart af bosentan-behandling eller klinisk forværring, der krævede ændring i epoprostenol-behandling). Behandling med sildenafil forlængede tiden indtil klinisk forværring af PAH signifikant sammenlignet med placebo ($p=0,0074$). 23 personer i placebogruppen (17,6%) fik symptomer på klinisk forværring sammenlignet med 8 personer i sildenafilgruppen (6,0%).

Langtids-overlevelsesdata på baggrund af epoprostenol-studiet

Patienter, der deltog i studiet, hvor sildenafil blev anvendt i tillæg til epoprostenol, kunne inkluderes i et åbent, langvarigt forlængelsesstudie. Efter 3 år fik 68% af patienterne en dosis på 80 mg 3 gange dagligt. I alt 134 patienter blev behandlet med Revatio i det indledende studie, og deres langtids-overlevelse blev vurderet i minimum 3 år. I denne population var Kaplan-Meier-estimer for 1-, 2- og 3-års overlevelse hhv. 92%, 81% og 74%.

Effekt og sikkerhed hos voksne patienter med PAH (ved samtidig administration af bosentan)

Et randomiseret dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie blev udført hos 103 klinisk stabile patienter med PAH (WHO FC II og III), som havde fået behandling med bosentan i mindst 3 måneder. PAH-patienterne omfattede patienter med primær PAH og PAH forbundet med bindevævssygdom. Patienterne blev randomiseret til placebo eller sildenafil (20 mg 3 gange om dagen) i kombination med bosentan (62,5 – 125 mg to gange dagligt). Det primære virkningsendepunkt var ændring i 6MWD i forhold til *baseline* i uge 12. Resultaterne indikerer, at der ingen signifikant forskel er i den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i 6MWD med sildenafil (20 mg 3 gange dagligt) sammenlignet med placebo (hhv. 13,62 m (95% CI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95% CI: -1,78 til 29,95)).

Der blev set forskelle i 6MWD hos patienter med primær PAH og patienter med PAH forbundet med bindevævssygdom. Hos patienter med primær PAH (67 personer) var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* hhv. 26,39 m (95% CI: 10,70 til 42,08) i sildenafilgruppen og 11,84 m (95% CI: -8,83 til 32,52) i placebogruppen. Patienter med PAH forbundet med bindevævssygdom (36 personer) havde imidlertid en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på -18,32 m (95% CI: -65,66 til 29,02) i sildenafilgruppen og 17,50 m (95% CI: -9,41 til 44,41) i placebogruppen.

Samlet set var bivirkningerne generelt ens i de to behandlingsgrupper (sildenafil plus bosentan i forhold til bosentan alene) og stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil for sildenafil anvendt som monoterapi (se pkt. 4.4 og 4.5).

Virkingen på mortalitet hos voksne med PAH

Et studie, der vurderede virkingen af forskellige dosisniveauer af sildenafil på mortalitet hos voksne med PAH, blev udført, efter at der i den langvarige forlængelse af det kliniske forsøg med pædiatriske patienter var blevet observeret en højere risiko for mortalitet hos pædiatriske patienter, som tog høje doser af sildenafil tre gange dagligt, baseret på legemsvægt, sammenlignet med dem, der tog en lavere dosis.

Studiet var et randomiseret, dobbeltblindt studie med parallelle grupper, der omfattede 385 voksne med PAH. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til én af de tre doseringsgrupper (5 mg tre gange dagligt (4 gange mindre end den anbefalede dosis), 20 mg tre gange dagligt (anbefalet dosis) og 80 mg tre gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis)). Sammenlagt var flertallet af forsøgspersonerne PAH-behandlingsnaive (83,4%). Hos de fleste af forsøgspersonerne var ætiologien for PAH idiopatisk (71,7%). Den mest almindelige WHO-funktionsklasse var klasse III (57,7% af forsøgspersonerne). Alle tre behandlingsgrupper var velafbalancerede, for så vidt angår demografi ved *baseline* for strataene PAH-behandlingshistorik og ætiologi for PAH samt WHO-funktionsklassekategorier.

Mortalitetsraten var 26,4% (n=34) for dosen på 5 mg tre gange dagligt, 19,5% (n=25) for dosen på 20 mg tre gange dagligt og 14,8% (n=19) med dosen på 80 mg tre gange dagligt.

Pædiatrisk population

Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte

Der blev udført et randomiseret, dobbelt-blindt, placebokontrolleret parallelgruppeforsøg med 2 arme hos 59 nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos den nyfødte (PPHN) eller hypoksisk respirationssvigt (HRF) og med risiko for PPHN med et oxygeneringsindeks (OI) >15 og <60. Det primære formål var at vurdere virkningen og sikkerheden af intravenøs sildenafil, som tillæg til inhaleret nitrogenmonoxid (iNO) sammenlignet med iNO alene.

De sideordnede, primære endepunkter var forekomsten af behandlingssvigt, defineret som behov for yderligere behandling mod PPHN, behov for ekstrakorporal membranoxxygenation (ECMO) eller død under forsøget, og tid på iNO-behandling efter initiering af den intravenøse forsøgsmedicin hos patienter uden behandlingssvigt. Forskellen i forekomsten af behandlingssvigt var ikke statistisk signifikant mellem de to behandlingsgrupper (henholdsvis 27,6 % og 20,0 % i gruppen, der fik iNO + intravenøs sildenafil, og gruppen, der fik iNO + placebo). For patienter uden behandlingssvigt var gennemsnitstiden på iNO-behandling efter initiering af den intravenøse forsøgsmedicin den samme, cirka 4,1 dage, for de 2 behandlingsgrupper.

Der blev indberettet behandlingsrelaterede bivirkninger og alvorlige bivirkninger hos henholdsvis 22 (75,9 %) og 7 (24,1 %) forsøgspersoner i behandlingsgruppen med iNO + intravenøs sildenafil, og henholdsvis 19 (63,3 %) og 2 (6,7 %) forsøgspersoner i gruppen, der fik iNO + placebo. De mest almindeligt indberettede behandlingsrelaterede bivirkninger var hypotension (8 [27,6 %] forsøgspersoner), hypokaliæmi (7 [24,1 %] forsøgspersoner), anæmi og nedtrapningssyndrom (4 [13,8 %] forsøgspersoner på hver) og bradykardi (3 [10,3 %] forsøgspersoner) i behandlingsgruppen med iNO + intravenøs sildenafil, og pneumothorax (4 [13,3 %] forsøgspersoner), anæmi, ødem, hyperbilirubinæmi, forhøjet C-reaktivt protein og hypotension (3 [10,0%] forsøgspersoner på hver) i behandlingsgruppen med iNO + placebo (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 41% (25-63%). I studie A1481262 var den maksimale plasmakonzentration (C_{max}) = 248 ng/ml; clearance (CL) = 30,3 L/time og AUC (0-8) = 330 ng·time/ml. For N-desmethylmetabolitten var C_{max} = 30,8 ng/ml og AUC (0-8) = 147 ng·time/ml.

Fordeling

Det gennemsnitlige *steady-state* fordelingsvolumen (V_{ss}) for sildenafil er 105 l, hvilket tyder på fordeling i vævet. Efter orale doser på 20 mg 3 gange dagligt er den gennemsnitlige maksimale totale plasmakonzentration af sildenafil ved *steady-state* ca. 113 ng/ml. Sildenafil og dets væsentligste cirkulerende N-desmethylmetabolit er omtrent 96% bundet til plasmaproteiner. Proteinbindingen er uafhængig af de totale lægemiddelkoncentrationer.

Biotransformation

Sildenafil metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 (primær vej) og CYP2C9 (sekundær vej) mikrosomale leverisoenzymer. Den væsentligste cirkulerende metabolit er resultatet af en N-demetylering af sildenafil. Denne metabolit har en fosfodiesteraseselektivitetsprofil svarende til sildenafil og en *in vitro* styrke over for PDE5 på ca. 50% af moderstoffet. N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en halveringstid på ca. 4 timer. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er plasmakonzentrationerne af N-desmethylmetabolitten ca. 72% af sildenafls efter 20 mg administreret oralt 3 gange dagligt (overført til et 36% bidrag til sildenafls farmakologiske

effekt). Den efterfølgende effekt på virkningen er ukendt. Hos raske forsøgspersoner er plasmakoncentrationen af N-desmethylnmetabolitten efter intravenøs indgift signifikant lavere end efter oral indgift. Ved steady-state er plasmakoncentrationen af N-desmethylnmetabolitten ca. 16% sammenlignet med 61% for intravenøst hhv. oralt administreret sildenafil.

Elimination

Sildenafil's totale clearance er 41 l/time med en deraf følgende halveringstid på 3-5 timer. Efter enten oral eller intravenøs indgift udskilles sildenafil som metabolitter hovedsageligt i fæces (ca. 80% af indgivet oral dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 13% af indgivet oral dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre

Hos raske ældre frivillige forsøgspersoner (65 år og derover) ses en reduceret clearance af sildenafil, som medfører ca. 90% højere plasmakoncentration af sildenafil og den aktive N-desmethylnmetabolit, sammenlignet med yngre frivillige forsøgspersoner (18-45 år). Som følge af aldersforskelle i plasmaproteinbindingen er den tilsvarende stigning i plasmakoncentration af fri sildenafil ca. 40%.

Nedsat nyrefunktion

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-80 ml/min) ændres farmakokinetikken af sildenafil ikke efter en enkelt oral dosis på 50 mg. Hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) reduceres sildenafil's clearance, hvilket fører til gennemsnitlige stigninger i AUC og $C_{\max}$ på hhv. 100% og 88% sammenlignet med forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat nyrefunktion. Herudover er AUC og $C_{\max}$ -værdierne for N-desmethylnmetabolitten signifikant forhøjede, med hhv. 200% og 79% hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat levercirrhose (Child-Pugh klasse A og B) reduceres sildenafil's clearance, hvilket giver stigninger i AUC (85%) og $C_{\max}$ (47%) sammenlignet med frivillige forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat leverfunktion. AUC og $C_{\max}$ -værdierne for N-desmethylnmetabolitten er yderligere signifikant forhøjet med hhv. 154% og 87% hos cirrotiske forsøgspersoner sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Farmakokinetikken af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion.

Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er de gennemsnitlige *steady-state* koncentrationer 20-50% højere end de undersøgte doser på 20-80 mg administreret oralt 3 gange dagligt sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner. Der er en fordobling af $C_{\min}$ sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner. Begge fund antyder en lavere clearance og/eller en højere oral biotilgængelighed af sildenafil hos patienter med pulmonal arteriel hypertension sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De præ-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoksicitet og udvikling.

Hos rotteunger, som blev behandlet præ- og postnalt med 60 mg/kg sildenafil, ses en mindre kuldstørrelse, en lavere fødselsvægt på dag 1 og et fald i overlevelse efter 4 dage ved eksponering, som er cirka 50 gange den forventede humane intravenøst administrerede dosis på 10 mg 3 gange dagligt. I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale eksponering. Disse virkninger vurderes derfor af ringe relevans ved klinisk brug.

Efter eksponering, der svarer til human-terapeutiske doser, blev der i dyreforsøg ikke set bivirkninger, der anses for relevante for den kliniske anvendelse, som ikke også var set i kliniske forsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Glucose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller intravenøse opløsningsvæsker end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver pakning indeholder et 20 ml hætteglas (klart type I) med en chlorbutyl-gummiprop og aluminiumsforsøgning.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Dette lægemiddel skal ikke fortyndes eller rekonstitueres inden brug.

Et 20 ml hætteglas indeholder 10 mg sildenafil (som citrat). Den anbefalede dosis på 10 mg svarer til et volumen på 12,5 ml, der skal gives som en intravenøs bolus-injektion.

Kemisk og fysisk forlidelighed er vist for følgende injektions-/infusionsvæsker:

5 % glucose-injektions-/infusionsvæske
Natriumchlorid-opløsning 9 mg/ml (0,9%)
Ringer-lactat-opløsning
5 % glucose/0,45 % natriumchlorid-injektions-/infusionsvæske
5 % glucose/Ringer-lactat infusionsvæske
5 % glucose/20 mmol kaliumchlorid-injektions-/infusionsvæske

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/318/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 28. oktober 2005

Dato for seneste fornyelse: 23. september 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revatio 10 mg/ml pulver til oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 10 mg sildenafil (som citrat) efter rekonstituering.

1 flaske med rekonstitueret oral suspension (112 ml) indeholder 1,12 g sildenafil (som citrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml rekonstitueret oral suspension indeholder 250 mg sorbitol.

1 ml rekonstitueret oral suspension indeholder 1 mg natriumbenzoat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension.

Hvidt til rødt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

Behandling af voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension klassificeret som WHO-funktionsklasse II og III, til at forbedre det fysiske funktionsniveau. Virkningen er set ved primær pulmonal hypertension og ved pulmonal hypertension i forbindelse med bindevævssygdom.

Pædiatrisk population

Behandling af pædiatriske patienter i alderen 1-17 år med pulmonal arteriel hypertension. Virkning i form af forbedret fysisk funktionsniveau eller pulmonal hæmodynamik er set ved primær pulmonal hypertension og ved pulmonal hypertension i forbindelse med kongenit hjertesygdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling bør kun initieres og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH). I tilfælde af klinisk forværring på trods af Revatio-behandling, bør alternative behandlingsmuligheder overvejes.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis er 20 mg 3 gange dagligt. Lægen skal informere patienter, der glemmer at tage Revatio, om at tage dosis hurtigst muligt og derefter fortsætte med at tage den normale dosis.

Patienterne må ikke tage dobbelt dosis for at kompensere for den glemte dosis.

Pædiatrisk population (1-17 år)

Hos pædiatriske patienter i alderen 1-17 år er den anbefalede dosis til patienter ≤ 20 kg 10 mg (1 ml rekonstitueret suspension) 3 gange dagligt, og til patienter ≥ 20 kg er dosis 20 mg (2 ml rekonstitueret suspension eller 1 tablet) 3 gange dagligt. Der bør ikke anvendes højere doser end de anbefalede til pædiatriske patienter med PAH (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Patienter, som får anden medicin

Generelt bør enhver dosisjustering kun foretages efter en omhyggelig vurdering af risk/benefit. Dosisjustering af sildenafil til 20 mg 2 gange dagligt bør overvejes til patienter i behandling med CYP3A4-hæmmere som erythromycin eller saquinavir. Dosisjustering til 20 mg 1 gang dagligt anbefales ved samtidig behandling med mere potente CYP3A4-hæmmere som clarithromycin, telithromycin og nefazodon. For samtidig behandling med sildenafil og de mest potente CYP3A4-hæmmere, se pkt. 4.3. Dosisjustering af sildenafil kan være påkrævet ved samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5).

Særlige patientpopulationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre. Klinisk effekt målt på en 6 minutters gangdistance kan være mindre hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, inklusiv svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Dosisjustering til 20 mg 2 gange dagligt bør overvejes efter omhyggelig risk/benefit-vurdering, og kun hvis behandlingen ikke er veltolereret.

Nedsat leverfunktion

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B). Dosisjustering til 20 mg 2 gange dagligt bør overvejes efter omhyggelig risk/benefit-vurdering, og kun hvis behandlingen ikke er veltolereret.

Revatio er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population (børn under ét år og nyfødte)

Uden for de godkendte indikationer må sildenafil ikke anvendes til nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte, eftersom fordelene ikke opvejer risici (se pkt. 5.1). Revatios sikkerhed og virkning ved andre tilstande hos børn under 1 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Afbrydelse af behandling

Data fra et begrænset antal antyder, at en pludselig afbrydelse af Revatio-behandlingen ikke er forbundet med et forværret tilbagefald af pulmonal arteriel hypertension. For at undgå en potentiel pludselig klinisk forværring under seponering af behandling bør gradvis dosisreduktion overvejes. Tæt monitorering er anbefalet i seponeringsperioden.

Administration

Revatio er kun beregnet til oral anvendelse. Den rekonstituerede orale suspension (en hvid oral suspension med druesmag) skal tages med 6-8 timers mellemrum med eller uden mad.

Flasken med oral suspension omrystes grundigt i mindst 10 sekunder, før den angivne dosis udtages. Se pkt. 6.6 for instruktioner vedr. klargøring af medicinen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med nitrogenoxiddonorer (som amylnitrit) eller enhver form for nitrater pga. nitraters hypotensive virkning (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af PDE5-hæmmere, inklusive sildenafil, med guanylatcyklase-stimulatorer, som f.eks. riociguat, er kontraindiceret, da det kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5).

Kombination med de mest potente af CYP3A4-hæmmerne (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (se pkt. 4.5).

Patienter, som pga. non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt hos følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret:

Svært nedsat leverfunktion,

Nyligt overstået slagtilfælde eller myokardieinfarkt,

Svær hypotension (blodtryk <90/50 mmHg) ved initiering.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekten af Revatio er ikke fastslået hos patienter med alvorlig pulmonal arteriel hypertension (funktionsklasse IV). Hvis det kliniske billede forværres, bør behandling, der er anbefalet i en mere alvorlig fase af sygdommen, overvejes (f.eks. epoprosterol) (se pkt. 4.2). Risk/benefit-ratio for sildenafil er ikke fastslået hos patienter med pulmonal arteriel hypertension funktionsklasse I efter WHO-klassifikation.

Studier med sildenafil er udført med typer af pulmonal arteriel hypertension, der er relateret til primær (idiopatisk) sygdom eller forbundet med bindevævssygdom eller kongenit hjertesygdom. Anvendelse til andre former for pulmonal arteriel hypertension anbefales ikke.

I det langvarige pædiatriske studie, der blev forlænget, blev der observeret en øget forekomst af dødsfald hos patienter, der fik højere doser end de anbefalede. Derfor bør pædiatriske patienter med PAH ikke få doser, der overstiger de anbefalede (se også pkt. 4.2 og 5.1).

Retinitis pigmentosa

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med kendte arvelige degenerative sygdomme i retina, som *retinitis pigmentosa* (et mindretal af disse patienter har arvelige sygdomme i retinas fosfodiesteraser), og dets anvendelse kan derfor ikke anbefales.

Vasodilaterende effekt

Ved ordination af sildenafil skal lægen omhyggeligt overveje, om patienter med visse underliggende tilstande vil kunne blive påvirket af sildenafls milde til moderate vasodilaterende effekt, f.eks. patienter med hypotension, patienter med dehydrering, svært venstre ventrikel udløbstruktion eller autonom dysfunktion (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære risikofaktorer

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af sildenafil til mandlig erektil dysfunktion rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, transitorisk iskæmisk attack, hypertension og hypotension. De fleste, men ikke alle, af disse patienter havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange hændelser er rapporteret som opstået under eller kort tid efter samleje. Få hændelser er rapporteret som opstået kort tid efter brugen af sildenafil uden seksuel aktivitet. Det har ikke været muligt at fastslå, om disse hændelser er direkte forbundet med disse eller andre faktorer.

Priapisme

Sildenafil, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcelleanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Efter markedsføringen er der rapporteret forlænget erektion og priapisme ved brug af sildenafil. Patienten skal informeres om straks at søge læge, hvis en erektion varer længere end 4 timer. Hvis

priapisme ikke behandles med det samme, kan det resultere i beskadigelse af penisvæv og permanent impotens (se pkt. 4.8).

Vaso-okklusiv krise hos patienter med seglcelleanæmi

Sildenafil må ikke anvendes til patienter med pulmonal hypertension sekundært til seglcelleanæmi. I et klinisk studie blev tilfælde af vaso-okklusiv krise, der krævede indlæggelse, set hyppigere hos patienter, der fik Revatio, end hos patienter, der fik placebo, hvilket førte til, at studiet blev afsluttet før tid.

Synsrelaterede hændelser

Der er spontant rapporteret synsdefekter og i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere (se pkt. 4.8). Tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati, der er en sjælden tilstand, er både rapporteret spontant og i et observationsstudie i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere (se pkt. 4.8). Hvis der pludseligt opstår synsdefekt, skal behandlingen straks seponeres, og alternativ behandling bør overvejes (se pkt. 4.3).

Alfa-blokkere

Det anbefales at udvise forsigtighed, når sildenafil anvendes hos patienter, der samtidigt anvender en alfa-blokker, idet dette hos følsomme patienter kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5). For at mindske risikoen for udvikling af ortostatisk hypotension, bør patienterne være hæmodynamisk stabile på alfa-blokker-behandling, før sildenafilbehandling initieres. Lægen bør informere patienten om, hvad han/hun skal gøre i tilfælde af ortostatiske hypotensive symptomer.

Blødningsforstyrrelser

Studier med humane blodplader tyder på, at sildenafil kan forstærke den antikoagulerende effekt af natriumnitroprussid *in vitro*. Der er ingen sikkerhedsinformation vedrørende anvendelsen af sildenafil til patienter med blødningslidelser eller aktive sår i mave-tarmkanalen. Sildenafil bør derfor kun anvendes til disse patienter efter omhyggelig risk/benefit-vurdering.

Vitamin-K-antagonister

Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension kan der være en potential øget risiko for blødning, når sildenafil initieres hos patienter, der allerede anvender en vitamin-K-antagonist, især hos patienter med pulmonal arteriel hypertension sekundært til bindevævssygdom.

Veneokklusiv sygdom

Der er ikke tilgængelige data vedrørende sildenafil til patienter med pulmonal hypertension i forbindelse med pulmonal veneokklusiv sygdom. Tilfælde af livstruende lungeødem er imidlertid rapporteret ved brug af vasodilatorer (hovedsagelig prostacyclin) hos disse patienter. Som en konsekvens bør muligheden for en veneokklusiv sygdom overvejes, hvis der er tegn på lungeødem, når sildenafil anvendes hos patienter med pulmonal hypertension.

Hjælpstoffer

Revatio 10 mg/ml pulver til oral suspension indeholder sorbitol, som er en kilde fructose. Lægemidlet bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans.

Revatio 10 mg/ml pulver til oral suspension indeholder 1 mg natriumbenzoat pr. ml rekonstitueret oral suspension. Benzoater kan øge niveauet af ukonjugeret bilirubin ved at forskyde bilirubin fra albumin, hvilket kan øge neonatal gulsot. Neonatal hyperbilirubinæmi kan føre til kernicterus (ukonjugerede bilirubinaflejringer i hjernevæv) og encefalopati.

Revatio 10 mg/ml pulver til oral suspension indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

Anvendelse af sildenafil sammen med bosentan

Sildenafil's virkningsevne hos patienter, der allerede er i behandling med bosentan, er ikke påvist endegyldigt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Samtidig anvendelse med andre PDE5-hæmmere

Sildenafil's sikkerhed og effekt ved samtidig anvendelse af andre PDE5-hæmmere, herunder Viagra, er ikke undersøgt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension og samtidig anvendelse kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre præparater på sildenafil

In vitro studier

Sildenafil's metabolisme finder overvejende sted via CYP (cytokrom P450) isoformer 3A4 (primær vej) og 2C9 (sekundær vej). Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer nedsætte clearance af sildenafil, og induktorer af disse isoenzymer kan øge clearance af sildenafil. Dosisrekommandation se pkt. 4.2 og 4.3.

In vivo studier

Samtidig anvendelse af sildenafil og intravenøs epoprostenol er undersøgt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Sikkerhed og effekt af sildenafil ved samtidig anvendelse af andre lægemidler til pulmonal arteriel hypertension (f.eks ambrisentan, iloprost) er ikke undersøgt i kontrollerede kliniske studier. Forsigtighed tilrådes derfor ved samtidig anvendelse.

Sikkerhed og effekt af sildenafil ved samtidig anvendelse af andre PDE5-hæmmere er ikke undersøgt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.4).

Populationsfarmakokinetiske analyser af kliniske undersøgelsesdata af pulmonal arteriel hypertension tyder på en reduktion af sildenafil's clearance og/eller en stigning i oral biotilgængelighed, ved administration sammen med CYP3A4-substrater og kombinationen af CYP3A4-substrater og beta-blokkere. Disse var de eneste faktorer med statistisk signifikant indvirkning på sildenafil's farmakokinetik hos patienter med pulmonal arteriel hypertension. Hos patienter på CYP3A4-substrater og CYP3A4-substrater plus beta-blokker, var eksponeringen til sildenafil hhv. 43% og 66% højere sammenlignet med patienter, der ikke fik disse lægemidler. Sildenafil's eksponering var 5 gange højere ved dosis på 80 mg 3 gange dagligt sammenlignet med en eksponering med en dosis på 20 mg 3 gange dagligt. Dette koncentrationsinterval dækker stigningen i sildenafil's eksponering set i specielt designede lægemiddelinteraktionsstudier med CYP3A4-hæmmere (undtagen med de mest potente af CYP3A4-hæmmerne som f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

CYP3A4-induktorer ser ud til at have en betydelig indvirkning på farmakokinetikken af sildenafil hos patienter med pulmonal arteriel hypertension, hvilket er bekræftet i et *in-vivo* interaktionsstudie med CYP3A4-induktoren bosentan.

Samtidig anvendelse af bosentan (en moderat induktor af CYP3A4, CYP2C9 og muligvis af CYP2C19) 125 mg 2 gange dagligt og sildenafil 80 mg 3 gange dagligt (ved *steady-state*) i 6 dage gav et fald i sildenafil's AUC på 63% hos raske frivillige forsøgspersoner. En populationsfarmakokinetisk analyse af data fra kliniske studier med sildenafil hos voksne PAH-patienter, herunder et 12-ugers studie, der vurderede effekten og sikkerheden af 20 mg sildenafil oralt 3 gange dagligt som tillæg til en stabil dosis bosentan (62,5–125 mg 2 gange dagligt), indikerede et fald i eksponeringen for sildenafil ved samtidig administration af bosentan, som svarede til det, der sås hos raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.4 og 5.1).

Effekten af sildenafil bør overvåges nøje hos patienter, der samtidigt anvender potente CYP3A4-induktorer som carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon og rifampicin.

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren, ritonavir, som er en meget potent P450 hæmmer, ved *steady-state* (500 mg 2 gange dagligt) og enkeltdosis af sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafil's C_{max} på 300% (4 gange) og en stigning i sildenafil's plasma AUC på 1.000% (11 gange).

Efter 24 timer er sildenafil's plasmaniveauer stadig ca. 200 ng/ml sammenlignet med ca. 5 ng/ml, når sildenafil bliver anvendt alene. Dette er i overensstemmelse med ritonavir's udtalte virkning på et bredt udvalg af P450-substrater. På baggrund af resultaterne af disse farmakokinetiske studier er samtidig indgift af sildenafil og ritonavir kontraindiceret hos patienter med pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren saquinavir, en CYP3A4-hæmmer, ved *steady-state* (1200 mg 3 gange dagligt) og enkeltdosis sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafil's C_{max} på 140% og en stigning i sildenafil's plasma AUC på 210%. Sildenafil har ingen virkning på saquinavir's farmakokinetik. Dosisrekommendation, se pkt. 4.2.

Ved indgift af en enkeltdosis sildenafil 100 mg sammen med erythromycin, en moderat CYP3A4-hæmmer, i *steady-state* (500 mg 2 gange daglig i 5 dage) ses en 182% stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Dosisrekommendation, se pkt. 4.2. Hos raske mandlige frivillige forsøgspersoner ses for azithromycin (500 mg daglig i 3 dage) ingen tegn på ændringer af AUC, C_{max} , T_{max} , eliminationshastigheds-konstanten eller efterfølgende halveringstid for sildenafil eller dets væsentligste cirkulerende metabolit. Dosisjustering er ikke nødvendig. Hos raske frivillige forsøgspersoner gav cimetidin (800 mg), en CYP450-hæmmer og ikke specifik CYP3A4-hæmmer, en 56% stigning i plasmakoncentrationer af sildenafil ved indgift sammen med sildenafil (50 mg). Dosisjustering er ikke nødvendig.

De mest potente af CYP3A4-hæmmerne såsom ketoconazol og itraconazol må forventes at have en effekt tilsvarende ritonavir (se pkt 4.3). CYP3A4-hæmmere (som f.eks. clarithromycin, telithromycin og nefazodon) forventes at have en effekt, der ligger imellem ritonavir og CYP3A4-hæmmere (som f.eks. saquinavir eller erythromycin), formodet en 7-gange øgning i eksponering. Derfor anbefales dosisjustering ved anvendelse af CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2).

Populationsfarmakokinetiske analyser hos patienter med pulmonal arteriel hypertension tyder på, at samtidig anvendelse af beta-blokkere i kombination med CYP3A4-substrater kan resultere i en øget sildenafil-eksponering sammenlignet med anvendelse af CYP3A4-substrater alene.

Grapefrugtjuice er en svag CYP3A4-hæmmer af tarmvæggens metabolisme, og kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af sildenafil. Dosisjustering er ikke nødvendig, men samtidig indtagelse af sildenafil og grapefrugtjuice anbefales ikke.

Enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påvirker ikke biotilgængeligheden af sildenafil.

Samtidig administration af orale antikonceptiva (30 µg ethinylestradiol og 150 µg levonorgestrel) påvirker ikke sildenafil's farmakokinetik.

Nicorandil er en hybrid af kaliumkanalaktivator og nitrat. På grund af nitratkomponenten kan det muligvis give alvorlig interaktion med sildenafil (se pkt. 4.3).

Virkninger af sildenafil på andre lægemidler

In vitro studier

Sildenafil er en svag hæmmer af cytokrom P450 (CYP)-isoformer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Der er ingen data vedrørende interaktion af sildenafil og ikke-specifikke fosfodiesterasehæmmere, såsom teophyllin eller dipyridamol.

In vivo studier

Der ses ingen signifikante interaktioner, når sildenafil (50 mg) anvendes sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), som begge metaboliseres af CYP2C9.

Sildenafil har ingen signifikant effekt på atorvastatins eksponering (AUC steg 11%), hvilket tyder på at sildenafil ikke har en relevant klinisk effekt på CYP3A4.

Der ses ingen interaktioner mellem sildenafil (100 mg enkeltdosis) og acenocoumarol.

Sildenafil (50 mg) øger ikke den af acetylsalicylsyre (150 mg) forlængede blødningstid.

Sildenafil (50 mg) forstærker ikke den hypotensive effekt af alkohol hos raske frivillige forsøgspersoner med gennemsnitlige maksimale koncentrationer af alkohol i blodet på 80 mg/dl (0,8 ‰).

I et studie med raske frivillige forsøgspersoner gav sildenafil ved *steady-state* (80 mg 3 gange dagligt) en stigning i bosentans AUC på 50% (125 mg 2 gange dagligt). En populationsfarmakokinetisk analyse af data fra et studie med voksne PAH-patienter, som fik baggrundsbehandling med bosentan (62,5-125 mg 2 gange dagligt), indikerede en stigning i AUC (20% (95% CI: 9,8-30,8) for bosentan ved samtidig administration af *steady-state* sildenafil (20 mg 3 gange dagligt), som er mindre end den, der ses hos raske frivillige forsøgspersoner ved samtidig administration af 80 mg sildenafil 3 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.1).

I et særligt interaktionsstudie, hvor sildenafil (100 mg) blev givet sammen med amlodipin til hypertensive patienter, sås et yderligere fald i det systoliske blodtryk i liggende stilling på 8 mmHg. Det tilsvarende fald i det diastoliske blodtryk i liggende stilling var 7 mmHg. Disse yderligere blodtryksfald var af samme størrelsesorden, som når sildenafil blev givet alene til raske frivillige forsøgspersoner.

I 3 specifikke lægemiddel-interaktionsstudier blev alfa-blokkeren doxazosin (4 mg og 8 mg) og sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) anvendt samtidigt hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabiliseret på doxazosinbehandling. Hos disse studiepopulationer ses gennemsnitlig yderligere fald i det systoliske og diastoliske blodtryk i liggende stilling på hhv. 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg, og gennemsnitlig yderligere fald i blodtrykket i stående stilling på hhv. 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doxazosin gives samtidigt til patienter, der er stabiliseret på doxazosinbehandling, ses af og til rapporter, hvor patienter oplever symptomatisk ortostatisk hypotension. Disse rapporter omfatter svimmelhed og uklarhed, men ikke synkope. Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos følsomme patienter føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.4).

Sildenafil (100 mg enkeltdosis) påvirker ikke *steady-state* farmakokinetikken af HIV-proteasehæmmeren saquinavir, som er et CYP3A4-substrat/hæmmer.

I overensstemmelse med sildenafilens kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se pkt. 5.1) har sildenafil vist sig at forstærke den hypotensive effekt af nitrater. Samtidig anvendelse af nitrogenoxiddonorer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Riociguat

Prækliniske studier viste en additiv systemisk blodtrykssænkende virkning, når PDE5-hæmmere blev kombineret med riociguat. I kliniske studier har riociguat vist sig at forstærke den hypotensive virkning af PDE5-hæmmere. Der var ingen evidens for en gunstig klinisk effekt af kombinationen i den undersøgte population. Samtidig brug af riociguat med PDE5-hæmmere, inklusive sildenafil, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Sildenafil har ingen klinisk betydende indvirkning på plasmaniveauerne af orale antikonceptiva (30 µg ethinylestradiol og 150 µg levonorgestrel).

Tilføjelse af en enkelt dosis sildenafil til sacubitril/valsartan ved *steady-state* hos patienter med hypertension var forbundet med en signifikant større reduktion af blodtrykket sammenlignet med administration af sacubitril/valsartan alene. Derfor skal der udvises forsigtighed, når sildenafil initieres hos patienter, som behandles med sacubitril/valsartan.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder og prævention hos mænd og kvinder

På grund af manglende data om virkningen af Revatio hos gravide kvinder bør Revatio ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af sildenafil til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår ved graviditet og embryonets/fosterets udvikling. Dyreforsøg har påvist toksicitet med hensyn til den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Revatio bør pga. manglende data ikke anvendes til gravide, medmindre det er strengt nødvendigt.

Amning

Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med ammende kvinder. Data fra en enkelt ammende kvinde indikerer, at sildenafil og dets aktive metabolit N-desmethylsildenafil udskilles i meget små mængder i human mælk. Der findes ingen tilgængelige kliniske data vedrørende bivirkninger hos ammede spædbørn, men de indtagne mængder forventes ikke at forårsage bivirkninger. Ordinerende læger bør nøje vurdere moderens kliniske behov for sildenafil samt eventuelle potentielle bivirkninger hos det ammede barn.

Fertilitet

Præ-kliniske data tyder ikke på særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle fertilitetsstudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Revatio påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og ændret syn i kliniske studier med sildenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Revatio, inden de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

I det pivotale placebo-kontrollerede studie af Revatio ved pulmonal arteriel hypertension blev i alt 207 patienter randomiseret til behandling med 20 mg, 40 mg eller 80 mg Revatio 3 gange dagligt, og 70 patienter blev randomiseret til placebo. Behandlingsvarigheden var 12 uger. Totalt seponerede hhv. 2,9%, 3,0% og 8,5% af patienterne behandlingen med 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil 3 gange dagligt sammenlignet med 2,9% i placebogruppen. Af de 277 forsøgspersoner, som deltog i pivotalt studiet, indgik 259 i det langvarige forlængelsesstudie. Der blev givet doser på op til 80 mg 3 gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis på 20 mg 3 gange dagligt), og efter 3 år blev 87% af 183 patienter behandlet med Revatio 80 mg 3 gange dagligt.

I et placebo-kontrolleret studie af Revatio i tillæg til intravenøs epoprostenol ved pulmonal arteriel hypertension blev i alt 134 patienter behandlet med Revatio (i en fast dosistitrering, der startede fra 20 mg 3 gange dagligt til 40 mg og herefter 80 mg 3 gange dagligt alt efter hvor godt det blev tolereret) og epoprostenol; 131 patienter blev behandlet med placebo og epoprostenol. Behandlingsvarigheden var 16 uger. For sildenafil/epoprostenol-behandlede patienter var den samlede hyppighed for ophør med behandling pga. bivirkninger 5,2% sammenlignet med 10,7% hos de placebo/epoprostenol-behandlede patienter. De senest rapporterede bivirkninger, som forekommer hyppigere i sildenafil/epoprostenolgruppen, er okulær hyperæmi, sløret syn, tilstopning af næsen, svedtendens om natten, rygsmerter og mundtørhed. De kendte bivirkninger, som hovedpine, ansigtsrødme, smerter i

ekstremiteterne og ødemer, ses hyppigere hos sildenafil/epoprostenol-behandlede patienter sammenlignet med placebo/epoprostenol-behandlede patienter. Af de patienter, der gennemførte det indledende studie, indgik 242 i et langvarigt forlængelsesstudie. Patienterne fik doser på op til 80 mg 3 gange dagligt, og efter 3 år var 68% af 133 patienter i behandling med Revatio 80 mg 3 gange dagligt.

I to placebo-kontrollerede studier er bivirkningerne generelt milde til moderate. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger (større eller lig med 10%) for Revatio sammenlignet med placebo er hovedpine, ansigtsrødme, dyspepsi, diarré og smerter i ekstremiteterne.

I et studie, der vurderede virkningen af forskellige dosisniveauer af sildenafil, stemte sikkerhedsdataene for sildenafil 20 mg 3 gange dagligt (anbefalet dosis) og for sildenafil 80 mg tre gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis) overens med den sikkerhedsprofil for sildenafil, der er fastslået i tidligere studier med voksne med PAH.

Skema over bivirkninger

Bivirkninger, der forekommer hos >1% af Revatio-behandlede patienter, og som er hyppigere ($\geq 1\%$ forskel) for Revatio i pivotal-studiet eller i det Revatiokombinerede datasæt for begge placebo-kontrollerede studier med pulmonal arteriel hypertension i doser på 20 mg, 40 mg eller 80 mg 3 gange dagligt, er anført i skema 1 nedenfor. Bivirkningerne er angivet efter klasse og frekvens (meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $<1/100$), ikke kendt (kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data)). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger rapporteret efter markedsføring er anført i kursiv.

Skema 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier med sildenafil hos voksne med PAH og fra erfaring efter markedsføringen

MedDRA-system organklasse (V14.0)	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig	cellulitis, influenza, bronkitis, sinuitis, rhinitis, gastroenteritis
Blod og lymfesystem	
Almindelig	anæmi
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	væskeophobning
Psykkiske forstyrrelser	
Almindelig	søvnløshed, angst
Nervesystemet	
Meget almindelig	hovedpine
Almindelig	migræne, tremor, paræstesi, brændende følelse, hypæstesi
Øjne	
Almindelig	retinablødning, nedsat syn, sløret syn, fotofobi, chromatopsia, cyanopsia, øjenirritation, okulær hyperæmi
Ikke almindelig	uskarpt syn, dobbeltsyn, usædvanlig følelse i øjet
Ikke kendt	<i>non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION)*, vaskulær okklusion i retina*, synsfeltdefekt*</i>
Øre og labyrinth	
Almindelig	vertigo
Ikke kendt	<i>pludseligt høretab</i>
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	ansigtsrødme
Ikke kendt	<i>hypotension</i>

MedDRA-system organklasse (V14.0)	Bivirkning
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	epistaxis, hoste, tilstopning af næsen
Mave-tarmkanalen	
Meget almindelig	diarré, dyspepsi
Almindelig	gastritis, gastroøsofageal refluks sygdom, hæmoroider. oppustet abdomen, mundtørhed
Hud og subkutane væv	
Almindelig	alopeci, erytem, svedtendens om natten
Ikke kendt	<i>udslæt</i>
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	ekstremitetssmerter
Almindelig	myalgi, rygsmerter
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	hæmaturi
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	blødning fra penis, hæmatospermi, gynækomasti
Ikke kendt	<i>priapisme, kraftigere erektion</i>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	pyreksi

*Disse bivirkninger/hændelser er rapporteret hos patienter, der tager sildenafil til behandling af erektil dysfunktion (MED).

Pædiatrisk population

I et placebo-kontrolleret studie med Revatio til patienter i alderen 1-17 år med pulmonal arteriel hypertension blev i alt 174 patienter behandlet med enten lavdosis (10 mg til patienter >20 kg, ingen patienter ≤20 kg fik lavdosis), middeldosis (10 mg til patienter ≥8-20 kg, 20 mg til patienter ≥20-45 kg, 40 mg til patienter >45 kg) eller højdosis (20 mg til patienter ≥8-20 kg, 40 mg til patienter ≥20-45 kg, 80 mg til patienter >45 kg) Revatio og 60 blev behandlet med placebo.

Bivirkningsprofilen i det pædiatriske studie stemte stort set overens med den for voksne (se skemaet ovenfor). De hyppigste bivirkninger (med en frekvens ≥1%) hos Revatio-patienter (kombinerede doser) og med en frekvens på > 1% i forhold til placebo-patienter var pyreksi, øvre luftvejsinfektioner (hver 11,5%), opkastning (10,9%), kraftigere erektion (herunder spontane erektioner hos drenge) (9,0%), kvalme, bronkitis (hver 4,6%), pharyngitis (4,0%), næseblød (3,4%) samt pneumoni og rhinitis (hver 2,9%).

Af de 234 pædiatriske patienter, der blev behandlet i det kortvarige, placebokontrollerede studie, gik 220 forsøgspersoner videre til det langvarige forlængelsesstudie. Forsøgspersoner, der fik aktiv behandling med sildenafil, fortsatte med det samme behandlingsregime, hvorimod forsøgspersonerne i placebogruppen i det kortvarige studie blev randomiseret til behandling med sildenafil.

De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret gennem det kortvarige og langvarige studie, var generelt de samme som i det kortvarige studie. Bivirkninger, der blev rapporteret hos >10% af 229 forsøgspersoner, der blev behandlet med sildenafil (alldosisgrupper, inklusive 9 patienter, som ikke fortsatte i det langvarige studie), var infektion i øvre luftveje (31%), hovedpine (26%), opkastning (22%), bronkitis (20%), pharyngitis (18%), pyreksi (17%), diarré (15%) samt influenza og epistaxis (12% hver). De fleste af disse bivirkninger var af let til moderat sværhedsgrad.

Der blev rapporteret alvorlige bivirkninger hos 94 (41%) af de 229 forsøgspersoner, som fik sildenafil. Ud af de 94 forsøgspersoner, som rapporterede en alvorlig bivirkning, var 14/55 (25,5%) forsøgspersoner i lavdosis-gruppen, 35/74 (47%) i middeldosis-gruppen og 45/100 (45%) i højdosis-gruppen. De hyppigste alvorlige bivirkninger, som forekom med en frekvens ≥1% hos sildenafilpatienter (alle doser), var pneumoni (7,4%), hjertesvigt og pulmonal hypertension (hver 5,2%), infektion i øvre luftveje, (3,1%), svigt af højre ventrikel og gastroenteritis (hver 2,6%),

synkope, bronkitis, bronkopneumoni og pulmonal arteriel hypertension (hver 2,2%), brystsmerte og dental caries (hver 1,7%) samt kardiogen shock, viral gastroenteritis og urinvejsinfektion (hver 1,3%).

Følgende alvorlige bivirkninger blev betragtet som behandlingsrelaterede: enterocolitis, kramper, overfølsomhed, stridor, hypoxi, neurosensorisk døvhed og ventrikulær arytmi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I enkeltdosisstudier på frivillige forsøgspersoner med doser op til 800 mg er bivirkningerne de samme, som ses efter lavere doser, men hyppighed og sværhedsgrad er øget. Ved enkeltdoser på 200 mg ses øget incidens af bivirkninger (hovedpine, ansigtsrødme, svimmelhed, dyspepsi, tilstopning af næsen og synsforstyrrelser).

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da sildenafil i høj grad er bundet til plasmaproteiner, og ikke udskilles i urinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologika. Lægemidler til erektil dysfunktion, ATC-kode: G04B E03.

Virkningsmekanisme

Sildenafil er en potent og selektiv hæmmer af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik fosfodiesterase type 5 (PDE5), enzymet der er ansvarlig for nedbrydningen af cGMP. Bortset fra tilstedeværelsen af dette enzym i corpus cavernosum i penis, er PDE5 også tilstede i muskulaturen i de pulmonale kar. Sildenafil øger derfor cGMP i de pulmonale vaskulære glatte muskelceller, med deraf følgende afslapning. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension kan dette føre til selektiv vasodilation af det pulmonale kredsløb, og i en mindre grad vasodilation i den systemiske cirkulation.

Farmakodynamisk effekt

In vitro studier har vist, at sildenafil er selektiv for PDE5. Dets effekt er mere potent for PDE5 end for andre kendte fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 gange i forhold til PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Selektiviteten er 80 gange i forhold til PDE1 og mere end 700-gange i forhold til PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Især har sildenafil mere end 4.000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, den cAMP-specifikke fosfodiesteraseisoform, som er involveret i kontrollen af hjertets kontraktilitet.

Sildenafil giver let og forbigående fald i det systemiske blodtryk, som i de fleste tilfælde ikke kan opfattes som klinisk relevant. Efter kronisk dosering af 80 mg 3 gange dagligt til patienter med systemisk hypertension ses et gennemsnitlig fald fra *baseline* i det systoliske og diastoliske blodtryk på hhv. 9,4 mmHg og 9,1 mmHg. Efter kronisk dosering på 80 mg 3 gange dagligt til patienter med pulmonal arteriel hypertension ses en mindre effekt i blodtryksreduktionen (en reduktion i både systolisk og diastolisk tryk på 2 mmHg). Ved den anbefalede dosis på 20 mg 3 gange dagligt ses ingen reduktion i det systoliske eller diastoliske tryk.

Enkelte orale doser af sildenafil på op til 100 mg gav ingen klinisk relevant effekt på EKG hos raske frivillige forsøgspersoner. Efter kronisk dosering af 80 mg 3 gange dagligt til patienter med pulmonal arteriel hypertension ses ingen klinisk relevant effekt på EKG.

I et klinisk studie af de hæmodynamiske virkninger efter en enkelt oral dosis på 100 mg sildenafil hos 14 patienter med alvorlig koronararteriesygdom (CAD) (>70% stenoser i mindst 1 koronararterie) faldt det gennemsnitlige systoliske og diastoliske blodtryk i hvile med hhv. 7% og 6% sammenlignet med *baseline*. Gennemsnitlig pulmonalt systolisk blodtryk faldt med 9%. Sildenafil havde ingen effekt på slagvolumen og nedsatte ikke blodcirkulationen i de forsøgte koronararterier.

Milde og forbigående ændringer i farveskelen (blå/grøn) ses hos visse patienter ved brug af Farnsworth-Munsell 100 skærtest 1 time efter indtagelse af 100 mg, men der ses ingen effekt 2 timer efter indtagelsen. Den formodede mekanisme bag denne ændring i farveskelen er relateret til hæmningen af PDE6, som er involveret i lystransduktionskaskaden af retina. Sildenafil har ingen effekt på synsskarphed eller kontrastfølsomheden. I et lille placebo-kontrolleret studie på patienter med dokumenteret tidlig aldersbetinget makulær degeneration (n=9), sildenafil (100 mg enkeltdosis) ses der ingen signifikante ændringer i udførte synsundersøgelser (synsskarphed, farveskelen ved simuleret trafiklys, Humphrey perimeter og fotostress).

Klinisk effekt og sikkerhed

Effekt hos voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH)

Et randomiseret dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie blev udført på 278 patienter med primær pulmonal hypertension, PAH forbundet med bindevævssygdom og PAH efterfulgt af kirurgisk intervention af medfødte hjertelidelser. Patienterne blev randomiseret til 1 af 4 behandlingsgrupper: Placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg eller sildenafil 80 mg 3 gange dagligt. Af de 278 randomiserede patienter fik 277 patienter mindst 1 dosis af studiemedicinen. Studiepopulationen bestod af 68 (25%) mænd og 209 (75%) kvinder med en gennemsnitsalder på 49 år (alder 18-81 år) og *baseline* 6 minutters gangtest med en distance på mellem 100 og 450 meter inklusive (gennemsnit: 344 meter). 175 patienter (63%) inkluderes med diagnosen primær pulmonal hypertension, 84 (30%) med diagnosen PAH forbundet med bindevævssygdom og 18 (7%) af patienterne med diagnosen PAH efterfulgt kirurgisk intervention af medfødt hjertelidelser. De fleste patienter var ved *baseline* klassificeret i WHO-funktionsklasse II (107/277, 39%) eller III (160/277, 58%) med en gennemsnitlig 6 minutters gangdistance på hhv. 378 meter og 326 meter ved *baseline*; færre patienter var i klasse I (1/277, 0,4%) eller IV (9/277, 3%) ved *baseline*. Patienter med venstre ventrikulær uddrivningsfraktion <45% eller venstre ventrikulær forkortningsfraktion <0,2% blev ikke undersøgt.

Sildenafil (eller placebo) blev adderet patienternes standardbehandling, som kunne omfatte en kombination af antikoagulantia, digoxin, calciumkanalblokkere, diuretika eller oxygen. Brugen af prostacyclin, prostacyclin analoger og endothelinreceptorantagonister som tillægsbehandling samt arginin-tilskud var ikke tilladt. Patienter, som havde tidligere behandlingssvigt med bosentan, blev udelukket fra studiet.

Det primære endepunkt for effekt var ændring fra *baseline* til uge 12 for en 6 minutters gangdistance (6MWD). En statistisk signifikant stigning i 6MWD blev set i alle 3 sildenafil-dosis-grupper sammenlignet med placebo. Placebo-korrigeret stigning i 6MWD var 45 meter ($p<0,0001$), 46 meter ($p<0,0001$) og 50 meter ($p<0,0001$) for hhv. sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg. Der var ingen signifikant forskel i effekten mellem sildenafildoserne. For patienter med 6MWD < 325 meter ved *baseline* blev der set en forbedret effekt med højere dosis (placebo-korrigeret stigning på 58 meter, 65 meter, 87 meter for hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt).

En statistisk signifikant stigning i 6MWD blev set i 20 mg dosisgruppe efter analyse i henhold til WHO-funktionsklasse. Placebokorrigeret stigning i gangdistance var 49 meter ($p=0,0007$) for klasse II og 45 meter ($p=0,0031$) for klasse III.

Forbedring i 6MWD var synlig efter 4 ugers behandling, og denne virkning blev opretholdt ved uge 8 og 12. Resultaterne var generelt konsistente i undergrupperne i henhold til ætiologi (primær og PAH forbundet med bindevævssygdom), WHO-funktionsklasse, køn, race, undersøgelsessted, middel PAP og PVRI.

Patienter på alle doser af sildenafil opnåede en statistisk signifikant reduktion i middel pulmonalt arterielt tryk (mPAP) og pulmonal vaskulær modstand (PVR) sammenlignet med dem, der fik placebo. Placebokorrigeret behandlingseffekt af mPAP var -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) og -5,1 mmHg ($p<0,0001$) for hhv. sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt. Placebokorrigeret behandlingseffekt af PVR var -178 dyn.sek/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dyn.sek/cm⁵ ($p=0,0017$) og -320 dyn.sek/cm⁵ ($p<0,0001$) for hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt. Den procentvise reduktion i PVR (11,2%, 12,9%, 23,3%) efter 12 uger for sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt var proportionelt større end reduktionen i systemisk vaskulær modstand (SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Effekten af sildenafil på mortalitet er ukendt.

En større procentdel af patienterne på alle 3 sildenafil-doser (28%, 36% og 42% af patienterne, der fik hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt) viste forbedring i mindst en WHO-funktionsklasse efter 12 uger sammenlignet med placebo (7%). De respektive *odds-ratio* var 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) og 5,75 ($p=0,0001$).

Data for langtidsoverlevelse i naiv population

De patienter, der blev inkluderet i det pivotale studie, var egnede til at indgå i et langvarigt, åbent, studie, der blev forlænget. Efter 3 år fik 87% af patienterne en dosis på 80 mg 3 gange dagligt. I pivotaltstudiet blev i alt 207 patienter behandlet med Revatio, og status for patienternes langtids-overlevelse blev vurderet i mindst 3 år. I denne population var Kaplan-Meier-estimer for 1, 2 og 3 års overlevelse hhv. 96 %, 91 % og 82 %. Ved *baseline* var overlevelse for patienter i WHO-funktionsklasse II efter 1, 2 og 3 år hhv. 99 %, 91 % og 84 %, og for patienter i WHO-funktionsklasse III hhv. 94 %, 90 % og 81 %.

Effekt hos voksne patienter med PAH (ved anvendelse sammen med epoprostenol)

Der blev udført et randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie med 267 patienter med PAH, som var stabiliseret på intravenøs epoprostenol. PAH-patienterne inkluderede dem med primær pulmonal arteriel hypertension (212/267, 79%) og PAH associeret med bindevævssygdom (55/267, 21%). De fleste patienter var klassificeret i WHO-funktionsklasse II (68/267, 26%) eller III (175/267, 66%). Få patienter var klasse I (3/267, 1%) eller IV (16/267, 6%) ved *baseline*. For nogle få patienter (5/267, 2%) var WHO-funktionsklassen ukendt. Patienterne blev randomiserede til placebo eller sildenafil (i en fast dosistitrering, som starter fra 20 mg 3 gange dagligt til 40 mg og herefter 80 mg 3 gange dagligt alt efter hvor godt det blev tolereret) anvendt i kombination med intravenøs epoprostenol.

Det primære endepunkt for effekt var ændring fra *baseline* til uge 16 for en 6 minutters gangdistance. Der var et statistisk signifikant benefit ved sildenafil sammenlignet med placebo ved en 6 minutters gangdistance. Der blev set en gennemsnitlig placebo-korrigeret øgning i gangdistancen på 26 meter til fordel for sildenafil (95% CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). Hos patienter med en *baseline* gangdistance på ≥ 325 m var behandlingseffekten 38,4 m til sildenafls fordel. Hos patienter med en gangdistance på < 325 m var behandlingseffekten 2,3 m til placebos fordel. Hos patienter med primær PAH var behandlingseffekten 31,1 m sammenlignet med 7,7 m hos patienter med PAH associeret med bindevævssygdom. Forskellen mellem resultaterne i disse randomiseringsundergrupper kan være opstået ved en tilfældighed, når den begrænsede forsøgsstørrelse tages i betragtning.

Patienter på sildenafil opnåede en statistisk signifikant reduktion i middel pulmonalt arterielt tryk (mPAP) sammenlignet med dem, der fik placebo. Der blev set en gennemsnitlig placebo-korrigeret behandlingseffekt på -3,9 mmHg til fordel for sildenafil (95% CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Et sekundært endepunkt var tid indtil klinisk forværring og var defineret som tiden fra randomisering til første forekomst af symptom på klinisk forværring (død, lungetransplantation, opstart af bosentan-behandling eller klinisk forværring, der krævede ændring i epoprostenol-behandling). Behandling med sildenafil forlængede tiden indtil klinisk forværring af PAH signifikant sammenlignet med placebo ($p=0,0074$). 23 personer i placebogruppen (17,6%) fik symptomer på klinisk forværring sammenlignet med 8 personer i sildenafilgruppen (6,0%).

Langtids-overlevelseshdata på baggrund af epoprostol-studiet

Patienter, der deltog i studiet, hvor sildenafil blev anvendt i tillæg til epoprostol, kunne inkluderes i et åbent, langvarigt forlængelsesstudie. Efter 3 år fik 68% af patienterne en dosis på 80 mg 3 gange dagligt. I alt 134 patienter blev behandlet med Revatio i det indledende studie, og deres langtids-overlevelse blev vurderet i minimum 3 år. I denne population var Kaplan-Meier-estimer for 1-, 2- og 3-års overlevelse hhv. 92%, 81% og 74%.

Effekt og sikkerhed hos voksne patienter med PAH (ved samtidig administration af bosentan)

Et randomiseret dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie blev udført hos 103 klinisk stabile patienter med PAH (WHO FC II og III), som havde fået behandling med bosentan i mindst 3 måneder. PAH-patienterne omfattede patienter med primær PAH og PAH forbundet med bindevævssygdom. Patienterne blev randomiseret til placebo eller sildenafil (20 mg 3 gange om dagen) i kombination med bosentan (62,5 – 125 mg to gange dagligt). Det primære virkningsendepunkt var ændring i 6MWD i forhold til *baseline* i uge 12. Resultaterne indikerer, at der ingen signifikant forskel er i den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i 6MWD med sildenafil (20 mg 3 gange dagligt) sammenlignet med placebo (hhv. 13,62 m (95% CI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95% CI: -1,78 til 29,95)).

Der blev set forskelle i 6MWD hos patienter med primær PAH og patienter med PAH forbundet med bindevævssygdom. Hos patienter med primær PAH (67 personer) var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* hhv. 26,39 m (95% CI: 10,70 til 42,08) i sildenafilgruppen og 11,84 m (95% CI: -8,83 til 32,52) i placebogruppen. Patienter med PAH forbundet med bindevævssygdom (36 personer) havde imidlertid en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på -18,32 m (95% CI: -65,66 til 29,02) i sildenafilgruppen og 17,50 m (95% CI: -9,41 til 44,41) i placebogruppen.

Samlet set var bivirkningerne generelt ens i de to behandlingsgrupper (sildenafil plus bosentan i forhold til bosentan alene) og stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil for sildenafil anvendt som monoterapi (se pkt. 4.4 og 4.5).

Virksomheden på mortalitet hos voksne med PAH

Et studie, der vurderede virkningen af forskellige dosisniveauer af sildenafil på mortalitet hos voksne med PAH, blev udført, efter at der i den langvarige forlængelse af det kliniske forsøg med pædiatriske patienter var blevet observeret en højere risiko for mortalitet hos pædiatriske patienter, som tog høje doser af sildenafil tre gange dagligt, baseret på legemsvægt, sammenlignet med dem, der tog en lavere dosis, (se under Pædiatrisk population - Pulmonal arteriel hypertension - Data fra langvarige studier, der blev forlænget).

Studiet var et randomiseret, dobbeltblindt studie med parallelle grupper, der omfattede 385 voksne med PAH. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til én af de tre doseringsgrupper (5 mg tre gange dagligt (4 gange mindre end den anbefalede dosis), 20 mg tre gange dagligt (anbefalet dosis) og 80 mg tre gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis)). Sammenlagt var flertallet af forsøgspersonerne PAH-behandlingsnaive (83,4%). Hos de fleste af forsøgspersonerne var ætiologien for PAH idiopatisk (71,7%). Den mest almindelige WHO-funktionsklasse var klasse III (57,7% af forsøgspersonerne). Alle tre behandlingsgrupper var velafbalancerede, for så vidt angår demografi ved *baseline* for strataene PAH-behandlingshistorik og ætiologi for PAH samt WHO-funktionsklassekategorier.

Mortalitetsraten var 26,4% (n=34) for dosen på 5 mg tre gange dagligt, 19,5% (n=25) for dosen på 20 mg tre gange dagligt og 14,8% (n=19) med dosen på 80 mg tre gange dagligt.

Pædiatrisk population

Pulmonal arteriel hypertension

I alt 234 forsøgspersoner i alderen 1-17 år blev behandlet i et randomiseret, dobbelt-blindt, multicenter, placebokontrolleret klinisk studie med parallelle grupper. Forsøgspersonerne (38% drenge og 62% piger) havde en legemsvægt ≥ 8 kg, primær pulmonal hypertension (PPH) (33%) eller PAH sekundært til kongenit hjertesygdom (systemisk-pulmonal shunt 37%, kirurgisk intervention 30%). I

dette studie var 63 af 234 (27%) af patienterne <7 år (sildenafil lavdosis=2, middeldosis=17, højdosis=28, placebo=16), og 171 af 234 (73%) af patienterne var >7 år (sildenafil lavdosis=40, middeldosis=37, højdosis=49, placebo=44 se nedenfor). De fleste forsøgspersoner var WHO-funktionsklasse I (75/234, 32%) eller II (120/234, 51%) ved *baseline*. En mindre gruppe var funktionsklasse III (35/234, 15%) eller IV (1/234, 0,4%). For enkelte patienter var WHO-funktionsklassen ukendt (3/234, 1,3%).

Patienterne var behandlings-naive for specifik PAH-behandling, og brug af prostacyclin, prostacyclin-analoger og endothelinreceptor-antagonister var ikke tilladt under studiet. Det var brugen af arginin-tilskud, nitrater, alfa-blokkere og potente CYP3A4-hæmmere heller ikke.

Det primære formål var at vurdere virkningen af 16-ugers kronisk behandling med oral sildenafil hos pædiatriske forsøgspersoner for at forbedre fysisk funktionsniveau bestemt ved *Cardiopulmonary Exercise Test* (CPET) hos forsøgspersoner, der udviklingsmæssigt var i stand til at udføre testen (n=115). Sekundære endepunkter inkluderede hæmodynamisk monitorering, symptomvurdering, WHO-funktionsklasse, ændring i baggrundsbehandling og måling af livskvalitet.

Forsøgspersonerne blev allokeret til en af tre sildenafil-behandlingsgrupper: lav- (10 mg), middel- (10-40 mg) eller højdosis (20-80 mg) regimer med Revatio administreret 3 gange dagligt eller placebo. Dosis inden for hver gruppe afhang af legemsvægt (se pkt. 4.8). Andelen af forsøgspersoner, der fik anden medicin ved *baseline* (antikoagulantia, digoxin, calciumblokkere, diuretika og/eller oxygen) var sammenlignelig i den kombinerede sildenafil-gruppe (47,7%) og placebogruppen (41,7%).

Det primære endepunkt var procentvis ændring i maksimalt iltforbrug (VO₂) fra *baseline* til uge 16 bestemt ved CPET-test af forsøgspersonerne i de kombinerede doseringsgrupper (se tabel 2). I alt 106 ud af 234 (45%) forsøgspersoner kunne evalueres ved CPET, hvilket omfattede børn ≥7 år, som udviklingsmæssigt var i stand til at udføre testen. Børn <7 år (kombinerede sildenafildoser=47, placebo=16) kunne kun evalueres til sekundære endepunkter. Det gennemsnitslige maksimale iltforbrug (VO₂) ved *baseline* var sammenligneligt i de 3 sildenafilgrupper (17,37-18,03 ml/kg/minut) og lidt højere i placebogruppen (20,02 ml/kg/minut). Resultaterne af hovedanalysen (sildenafilgrupperne vs. placebo) var ikke statistisk signifikante (p=0,056) (se tabel 2). Den estimerede forskel mellem den gennemsnitslige sildenafildosis og placebo var 11,33% (95% CI: 1,72-20,94) (se tabel 2).

Tabel 2: Procentvis ændring i maksimal VO₂ fra *baseline* i sildenafilgrupperne korregeret for placebo

Behandlingsgruppe	Estimeret forskel	95% Konfidensinterval
Lavdosis (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Middeldosis (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Højdosis (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Total (n=77)	7,71 (p=0,056)	-0,19; 15,60

Placebogruppen: n=29.

Estimerer er baseret på ANCOVA og korregeret for covariat baseline maksimal VO₂, ætiologi og vægtgruppe.

Dosisrelaterede forbedringer blev observeret for *pulmonary vascular resistance index* (PVRI) og det gennemsnitslige pulmonale arteriestryk (mPAP). De grupper, der fik middel- eller højdosis sildenafil, udviste reduktion i PVRI sammenlignet med placebo på hhv. 18% (95% CI: 2%-32%) og 27% (95% CI: 14%-39%), mens der for lavdosis-gruppen ikke var signifikant forskel fra placebo (2%). Middel- og højdosis-grupperne viste ændringer i mPAP fra *baseline* sammenlignet med placebo på hhv. -3,5 mmHg (95% CI: -8,9; 1,9) og -7,3 mmHg (95% CI: -12,4; -2,1), mens lavdosis-gruppen viste en

lille forskel fra placebo (1,6 mmHg). Forbedringer blev set i kardielt indeks i alle tre behandlingsgrupper sammenlignet med placebo, hhv. 10%, 4% og 15% for lav-, middel- og højdosis-grupperne.

Signifikant forbedring i funktionsklasse sås kun hos forsøgspersonerne i højdosis-gruppen sammenlignet med placebo. Odds ratio for lav-, middel- og højdosis-grupperne sammenlignet med placebo var hhv. 0,6 (95% CI: 0,18 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75 6,69), og 4,52 (95% CI: 1,56 13,10).

Data fra langvarige studier, der blev forlænget

Af de 234 pædiatriske patienter, der blev behandlet i det kortvarige, placebokontrollerede studie gik 220 forsøgspersoner videre til det langvarige forlængelsesstudie. Forsøgspersoner, der havde været i placebogruppen i det kortvarige studie, blev randomiseret til behandling med sildenafil. Forsøgspersoner, der vejede ≤ 20 kg, blev inkluderet i middel- eller højdosisgruppen (1:1), mens forsøgspersoner, der vejede > 20 kg, blev inkluderet i lav-, middel- eller højdosisgruppen (1:1:1). Af de i alt 229 forsøgspersoner, der fik sildenafil, var henholdsvis 55, 74 og 100 af forsøgspersonerne i lav-, middel- og højdosisgrupperne. På tværs af det kortvarige og langvarige studie var den samlede behandlingsvarighed fra starten af den dobbeltblindede behandling af individuelle forsøgspersoner fra 3 til 3.129 dage. I sildenafil-gruppen var den gennemsnitlige varighed af sildenafil-behandlingen 1.696 dage (eksklusive de 5 forsøgspersoner, som fik placebo i en dobbeltblindet fase, og som ikke blev behandlet i det langvarige forlængelsesstudie).

Kaplan-Meier-estimat af overlevelse efter 3 år for patienter >20 kg ved *baseline* var hhv. 94%, 93% og 85% for lav-, middel- og højdosis-grupperne. For patienter ≤ 20 kg ved *baseline* var overlevelses-estimerne hhv. 94% og 93% for middel- og højdosis-grupperne (se pkt. 4.4 og 4.8).

Under studiet blev der rapporteret i alt 42 dødsfald, enten under behandlingen eller rapporteret i forbindelse med opfølgningen vedrørende overlevelse. 37 dødsfald forekom før datamonitoreringskomiteens beslutning om at titrere dosen hos forsøgspersoner til et lavere niveau, baseret på en observeret ubalance i mortalitet ved stigende sildenafil-doser. Af disse 37 dødsfald var antallet (%) af dødsfald 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) og 22/100 (22%) i grupperne, som fik sildenafil i henholdsvis lav, middel og høj dosis. Yderligere 5 dødsfald blev efterfølgende rapporteret. Dødsårsagerne var relateret til PAH. Der bør ikke anvendes højere doser end den anbefalede til pædiatriske patienter med PAH (se pkt. 4.2 og 4.4).

Maksimal VO_2 blev vurderet 1 år efter, det placebokontrollerede studie startede. Af de forsøgspersoner, der havde fået sildenafil, og som udviklingsmæssigt var i stand til at udføre CPET-testen, havde 59/114 (52%) ikke vist forværring i maksimal VO_2 fra initiering af behandling med sildenafil. Tilsvarende havde 191 af de 229 forsøgspersoner (83%), som havde fået sildenafil, enten holdt eller forbedret deres WHO-funktionsklasse ved vurdering efter 1 år.

Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte

Der blev udført et randomiseret, dobbelt-blindt, placebokontrolleret parallelgruppeforsøg med 2 arme hos 59 nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos den nyfødte (PPHN) eller hypoksisk respirationssvigt (HRF) og med risiko for PPHN med et oxygeneringsindeks (OI) >15 og <60 . Det primære formål var at vurdere virkningen og sikkerheden af intravenøs sildenafil, som tillæg til inhaleret nitrogenmonoxid (iNO) sammenlignet med iNO alene.

De sideordnede, primære endepunkter var forekomsten af behandlingssvigt, defineret som behov for yderligere behandling mod PPHN, behov for ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO) eller død under forsøget, og tid på iNO-behandling efter initiering af den intravenøse forsøgsmedicin hos patienter uden behandlingssvigt. Forskellen i forekomsten af behandlingssvigt var ikke statistisk signifikant mellem de to behandlingsgrupper (henholdsvis 27,6 % og 20,0 % i gruppen, der fik iNO + intravenøs sildenafil, og gruppen, der fik iNO + placebo). For patienter uden behandlingssvigt var gennemsnitstiden på iNO-behandling efter initiering af den intravenøse forsøgsmedicin den samme, cirka 4,1 dage, for de 2 behandlingsgrupper.

Der blev indberettet behandlingsrelaterede bivirkninger og alvorlige bivirkninger hos henholdsvis 22 (75,9 %) og 7 (24,1 %) forsøgspersoner i behandlingsgruppen med iNO + intravenøs sildenafil, og henholdsvis 19 (63,3 %) og 2 (6,7 %) forsøgspersoner i gruppen, der fik iNO + placebo. De mest almindeligt indberettede behandlingsrelaterede bivirkninger var hypotension (8 [27,6 %] forsøgspersoner), hypokaliæmi (7 [24,1 %] forsøgspersoner), anæmi og nedtrapningssyndrom (4 [13,8 %] forsøgspersoner på hver) og bradykardi (3 [10,3 %] forsøgspersoner) i behandlingsgruppen med iNO + intravenøs sildenafil, og pneumothorax (4 [13,3 %] forsøgspersoner), anæmi, ødem, hyperbilirubinæmi, forhøjet C-reaktivt protein og hypotension (3 [10,0%] forsøgspersoner på hver) i behandlingsgruppen med iNO + placebo (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Sildenafil absorberes hurtigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 30-120 minutter (gennemsnitligt 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 41% (fra 25-63%). Efter oral indgift af 3 daglige doser af sildenafil øges AUC og C_{max} proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (20-40 mg). Efter orale doser på 80 mg 3 gange dagligt ses en stigning i sildenafil's plasmaniveauer, der er en anelse højere end proportionale med dosis. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er den gennemsnitlige orale biotilgængelighed for sildenafil efter 80 mg 3 gange dagligt 43% (90% CI: 27-60%) højere sammenlignet med de lavere doser.

Når sildenafil tages sammen med føde reduceres absorptionshastigheden med en gennemsnitlig forsinkelse i t_{max} på 60 minutter og en gennemsnitlig sænkning af C_{max} på 29%, men absorptionsgraden er imidlertid ikke signifikant påvirket (AUC faldt med 11%).

Fordeling

Det gennemsnitlige *steady-state* fordelingsvolumen (V_{ss}) for sildenafil er 105 l, hvilket tyder på fordeling i vævet. Efter orale doser på 20 mg 3 gange dagligt er den gennemsnitlige maksimale totale plasmakoncentration af sildenafil ved *steady-state* ca. 113 ng/ml. Sildenafil og dets væsentligste cirkulerende N-desmethylmetabolit er omtrent 96% bundet til plasmaproteiner. Proteinbindingen er uafhængig af de totale lægemiddelkoncentrationer.

Biotransformation

Sildenafil metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 (primær vej) og CYP2C9 (sekundær vej) mikrosomale leverisoenzym. Den væsentligste cirkulerende metabolit er resultatet af en N-demetylering af sildenafil. Denne metabolit har en fosfodiesteraseselektivitetsprofil svarende til sildenafil og en *in vitro* styrke over for PDE5 på ca. 50% af moderstoffet. N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en halveringstid på ca. 4 timer. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er plasmakoncentrationerne af N-desmethylmetabolitten ca. 72% af sildenafil's efter 20 mg 3 gange dagligt (overført til et 36% bidrag til sildenafil's farmakologiske effekt). Den efterfølgende effekt på virkningen er ukendt.

Elimination

Sildenafil's totale clearance er 41 l/time med en deraf følgende halveringstid på 3-5 timer. Efter enten oral eller intravenøs indgift udskilles sildenafil som metabolitter hovedsageligt i fæces (ca. 80% af indgivet oral dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 13% af indgivet oral dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre

Hos raske ældre frivillige forsøgspersoner (65 år og derover) ses en reduceret clearance af sildenafil, som medfører ca. 90% højere plasmakoncentration af sildenafil og den aktive N-desmethylmetabolit, sammenlignet med yngre frivillige forsøgspersoner (18-45 år). Som følge af aldersforskelle i plasmaproteinbindingen er den tilsvarende stigning i plasmakoncentration af fri sildenafil ca. 40%.

Nedsat nyrefunktion

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-80 ml/min) ændres farmakokinetikken af sildenafil ikke efter en enkelt oral dosis på 50 mg. Hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) reduceres sildenafilens clearance, hvilket fører til gennemsnitlige stigninger i AUC og $C_{\max}$ på hhv. 100% og 88% sammenlignet med forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat nyrefunktion. Herudover er AUC og $C_{\max}$ -værdierne for N-desmethylmetabolitten signifikant forhøjede, med hhv. 200% og 79% hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat levercirrhose (Child-Pugh klasse A og B) reduceres sildenafilens clearance, hvilket giver stigninger i AUC (85%) og $C_{\max}$ (47%) sammenlignet med frivillige forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat leverfunktion. AUC og $C_{\max}$ -værdierne for N-desmethylmetabolitten er yderligere signifikant forhøjet med hhv. 154% og 87% hos cirrotiske forsøgspersoner sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Farmakokinetikken af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion.

Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er de gennemsnitlige *steady-state* koncentrationer 20-50% højere end de undersøgte doser på 20-80 mg 3 gange dagligt sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner. Der er en fordobling af $C_{\min}$ sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner. Begge fund antyder en lavere clearance og/eller en højere oral biotilgængelighed af sildenafil hos patienter med pulmonal arteriel hypertension sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Analyse af den farmakokinetiske profil for sildenafil til patienter, der indgik i kliniske forsøg med pædiatriske patienter, viser, at legemsvægt er en god parameter til at forudsige eksponeringen hos børn. Plasmahalveringstiden for sildenafil blev estimeret til 4,2-4,4 timer i området 10-70 kg legemsvægt og viste ikke forskelle af klinisk relevans. Efter enkeltdosis på 20 mg oral sildenafil blev $C_{\max}$ estimeret til hhv. 49, 104 og 165 ng/ml for patienter, der vejede 70, 20 og 10 kg. Efter enkeltdosis på 10 mg oral sildenafil blev $C_{\max}$ estimeret til hhv. 24, 53 og 85 ng/ml for patienter, der vejede 70, 20 og 10 kg. $T_{\max}$ blev estimeret til ca. 1 time og var stort set uafhængig af legemsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoksicitet og udvikling.

Hos rotteunger, som blev behandlet præ- og postnalt med 60 mg/kg sildenafil, ses en mindre kuldstørrelse, en lavere fødselsvægt på dag 1 og et fald i overlevelse efter 4 dage ved eksponering, som er cirka 50 gange den forventede humane dosis på 20 mg 3 gange dagligt. I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale eksponering. Disse virkninger vurderes derfor af ringe relevans ved klinisk brug.

Efter eksponering, der svarer til human-terapeutiske doser, blev der i dyreforsøg ikke set bivirkninger, der anses for relevante for den kliniske anvendelse, som ikke også var set i kliniske forsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver til oral suspension:

Sorbitol (E420)
Citronsyre, vandfri
Sucralose
Natriumcitrat (E331)
Xanthangummi
Titandioxid (E171)
Natriumbenzoat (E211)
Silica, kolloid vandfri

Druesmag:

Maltodextrin
Druesaft koncentrat
Akaciegummi
Ananasjuice koncentrat
Citronsyre, vandfri
Naturlige smagsstoffer

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter rekonstituering er den orale suspension holdbar 30 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver til oral suspension:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Oral suspension:

Opbevares ved temperaturer under 30°C eller i køleskab (2°C-8°C). Må ikke nedfrys.

Opbevaring efter rekonstituering af lægemidlet se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

125 ml mørkfarvet glasflaske (med skruelåg af polypropylen) indeholder 32,27 g pulver til oral suspension.

Efter rekonstituering indeholder flasken 112 ml oral suspension, hvoraf de 90 ml er beregnet til brug.

Pakningsstørrelse: 1 flaske

Hver pakning indeholder også et målebæger i polypropylen (med markering ved 30 ml), doserings-sprøjte af polypropylen (3 ml) med stempel af HDPE og en flaskeadapter af LDPE.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

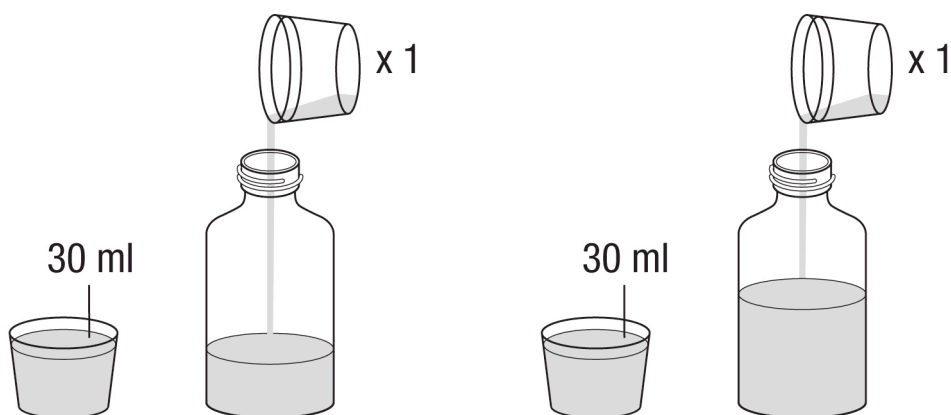
Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

Det anbefales, at en farmaceut rekonstituerer Revatio oral suspension inden udlevering til patienten.

Vejledning

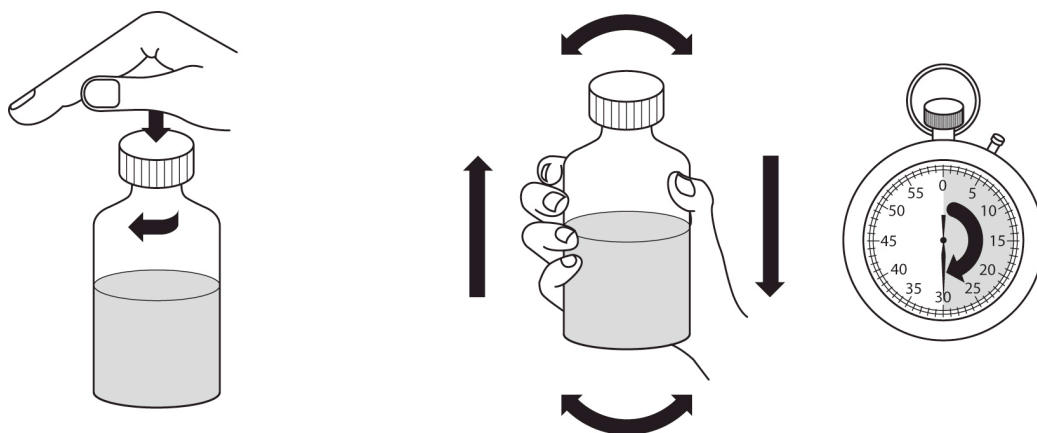
Bemærk: Der skal anvendes 90 ml (3 x 30 ml) vand til rekonstituering af indholdet i flasken, uanset hvilken dosis der skal tages.

1. Bank let på flasken for at løsne pulveret.
2. Fjern låget.
3. Afmål 30 ml vand ved at anvende målebægeret (ligger i pakningen) og overfør vandet til flasken. Afmål yderligere 30 ml vand i målebægeret og overfør det til flasken (figur 1).



Figur 1

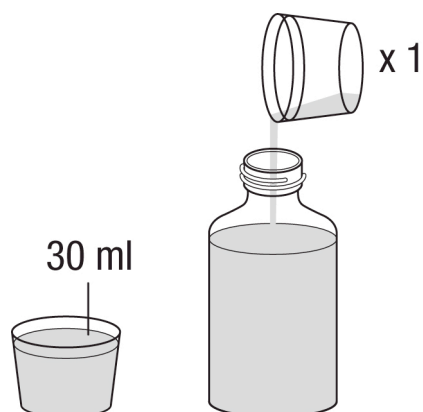
4. Sæt låget på flasken og omryst grundigt i mindst 30 sekunder (figur 2).



Figur 2

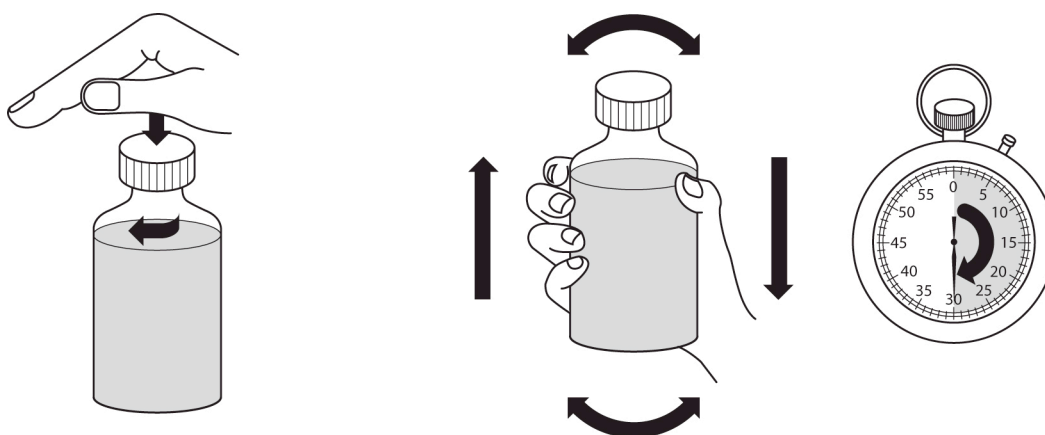
5. Tag låget af.

6. Brug målebægeret til at afmåle 30 ml vand og overfør det til flasken. Der skal altid tilføjes 90 ml (3 x 30 ml) vand i alt, uanset hvilken dosis der skal tages (figur 3).



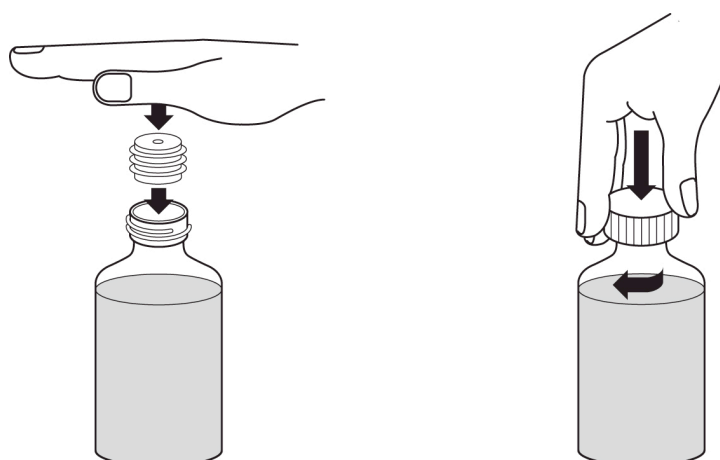
Figur 3

7. Sæt låget på flasken og omryst grundigt i mindst 30 sekunder (figur 4).



Figur 4

8. Tag låget af.
9. Isæt flaskeadaptoren som vist på figure 5. Adaptoren gør, at det er muligt, at fylde doseringssprøjten fra flasken. Sæt låget på flasken igen.

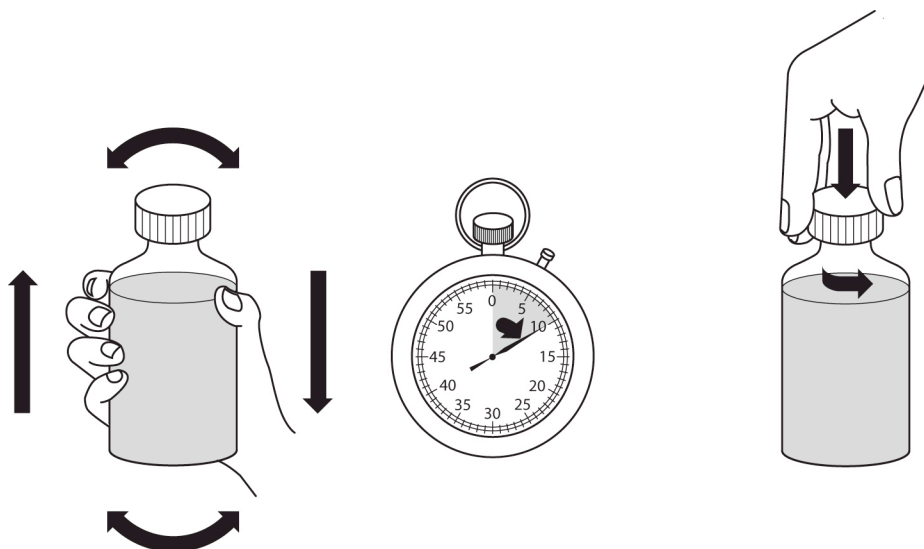


Figur 5

10. Efter opblanding er der fremkommet en hvid oral suspension med druesmag. Anfør udløbsdato for den rekonstituerede orale suspension på flaskens etiket (udløbsdato er 30 dage efter rekonstitution). Eventuelle rester af oral suspension skal bortskaffes eller returneres til apoteket efter den anførte dato.

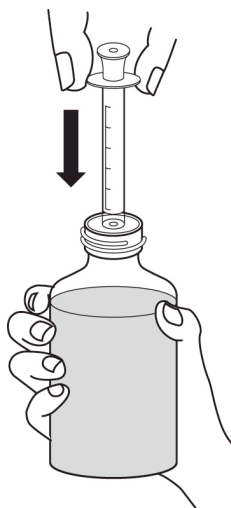
Brugsanvisning:

1. Flasken omrystes grundigt i mindst 10 sekunder inden brug. Tag derefter låget af (Figur 6).



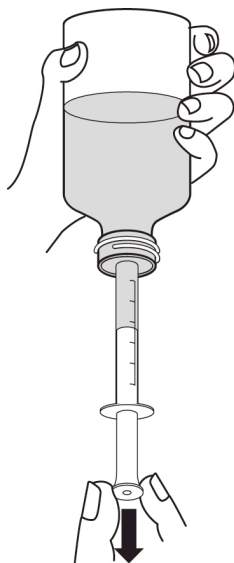
Figur 6

2. Stil flasken lodret på en plan overflade og indsæt spidsen af doseringssprøjten i adaptoren (Figur 7).



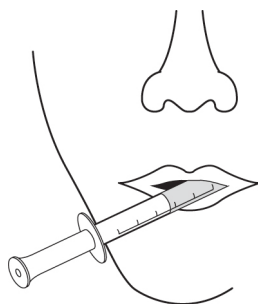
Figur 7

3. Vend flasken på hovedet medens sprøjten holdes på plads. Træk langsomt stemplet på sprøjten tilbage til mærket for den dosis, der skal anvendes (hvis der udtages 1 ml, svarer dette til 10 mg, udtages der 2 ml, svarer dette til 20 mg). For at afmåle dosis så præcist som muligt, skal det øverste del af stemplet være lige ud for mærket på den dosis der skal anvendes. (Figur 8).



Figur 8

4. Hvis der ses store bobler, skub da langsomt stemplet tilbage i sprøjten. Dette vil presse medicinen tilbage i flasken. Gentag punkt 3.
5. Vend flasken om igen stadig med sprøjten på plads og tag sprøjten ud af flasken.
6. Indfør spidsen af sprøjten i munden. Placer spidsen af sprøjten mod indersiden af kinden og tryk LANGSOMT stemplet i bund. Medicinen må ikke sprøjtes ud hurtigt. Hvis medicinen er til et barn, så sørg for at barnet sidder ned eller holdes opret, før medicinen gives (Figur 9).



Figur 9

7. Sæt låget på flasken igen og lad adaptoren blive siddende i flasken. Rengør sprøjten som angivet nedenfor.

Rengøring og opbevaring af sprøjten:

1. Sprøjten skal rengøres efter hver brug. Træk stemplet helt ud af sprøjten og vask begge dele i vand.
2. Tør de to dele og indsæt stemplet i sprøjten. Opbevares på et rent og sikkert sted sammen med medicinen.

Efter rekonstituering må den orale suspension kun administreres med den vedlagte sprøjte. Der henvises til indlægssedlen for mere detaljeret brugsanvisning.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/318/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 28. oktober 2005
Dato for seneste fornyelse: 23. september 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

20 mg filmovertukne tabletter, 0,8 mg/ml injektionsvæske, opløsning og 10 mg/ml pulver til oral suspension

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

20 mg filmovertukne tabletter og 10 mg/ml pulver til oral suspension

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungarn

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter recept (Se bilag I: Produktresumé, se pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE/KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revatio 20 mg fillovertrukne tabletter
sildenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 20 mg sildenafil (som citrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 fillovertrukne tabletter
90 x 1 fillovertrukne tablet
300 fillovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Revatio 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT**PRIMÆR EMBALLAGE/BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revatio 20 mg tabletter
sildenafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Upjohn

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revatio 0,8 mg/ml injektionsvæske, opløsning
sildenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 0,8 mg sildenafil (som citrat). Et 20 ml hætteglas indeholder 12,5 ml (10 mg sildenafil som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder glucose og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
1 hætteglas 10 mg/12,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/318/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Revatio 0,8 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revatio 0,8 mg/ml injektionsvæske, opløsning
sildenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 0,8 mg sildenafil (som citrat). Et 20 ml hætteglas indeholder 12,5 ml (10 mg sildenafil som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder glucose og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
1 hætteglas 10 mg/12,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/318/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revatio 10 mg/ml pulver til oral suspension
sildenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter rekonstitution indeholder 1 flaske 1,12 g sildenafil (som citrat) med et endeligt volumen på 112 ml.
Hver ml rekonstitueret suspension indeholder 10 mg sildenafil (som citrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E420) og natriumbenzoat (E211).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral suspension

1 flaske

1 flaskeadaptor, 1 målebæger og 1 doseringssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes før brug.
Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

Instruktioner for rekonstitution:

Bank let på flasken for at løsne pulveret og fjern låget.

Tilføj i alt 90 ml vand (3 x 30 ml) og **følg vejledning nøje i indlægssedlen**, og sørg for at omryste flasken grundigt efter tilsætning af de 60 ml og de resterende 30 ml. Fjern låget igen og isæt flaskeadaptoren i flaskehalsen.

Bemærk: Udløbsdatoen er 30 dage efter rekonstitution.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Efter rekonstituering: Opbevares ved temperaturer under 30 °C eller i køleskab (2°C-8 °C). Må ikke nedfryses. Eventuelt overskydende suspension skal bortskaffes efter 30 dage efter rekonstituering.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/318/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Revatio 10 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revatio 10 mg/ml pulver til oral suspension
sildenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter rekonstitution indeholder 1 flaske 1,12 g sildenafil (som citrat) med et endeligt volumen på 112 ml.
Hver ml rekonstitueret suspension indeholder 10 mg sildenafil (som citrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E420) og natriumbenzoat (E211).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral suspension
1 flaske indeholder 32,27 g pulver til oral suspension.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes før brug.
Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

Instruktioner for rekonstitution:
Bank let på flasken for at løsne pulveret og fjern låget.
Tilføj i alt 90 ml vand (3 x 30 ml) og **følg vejledning nøje i indlægssedlen**, og sørg for at omryste flasken grundigt efter tilsætning af de 60 ml og de resterende 30 ml. Fjern låget igen og isæt flaskeadaptoren i flaskehalsen.
Bemærk: Udløbsdatoen er 30 dage efter rekonstitution.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Pulver: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Efter rekonstitution: Opbevares ved temperaturer under 30 °C eller opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Eventuelt overskydende suspension skal bortskaffes efter 30 dage efter rekonstituering.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN ELLER INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS LOGO
--

Upjohn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/05/318/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIGIDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Revatio 20 mg filmovertrukne tabletter sildenafil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Overview over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Revatio
3. Sådan skal De tage Revatio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Revatio indeholder sildenafil, der hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes fosfodiesterase-type 5- (PDE5)-hæmmere.

Revatio nedsætter blodtrykket i lungerne ved at udvide blodkarrene i lungerne.

Revatio anvendes til at behandle voksne, børn og unge fra 1-17 år med for højt blodtryk i blodkarrene i lungerne (pulmonal arteriel hypertension).

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Revatio

Tag ikke Revatio

- hvis De er allergisk over for sildenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Revatio (angivet i afsnit 6).
- hvis De tager medicin, som indeholder nitrater eller nitrogenoxiddonorer som amylnitrit ("poppers"). Denne type medicin gives ofte til lindring af smerter i brystet (eller "angina pectoris"). Revatio kan øge disse præparaters virkning i uønsket, alvorlig grad. Fortæl Deres læge, hvis De tager nogle af disse præparater. Er De usikker, så spørg lægen eller på apoteket.
- hvis De tager riociguat. Dette lægemiddel bruges til at behandle pulmonal arteriel hypertension (højt blodtryk i lungerne) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (højt blodtryk i lungerne som følge af blodpropper). PDE5-hæmmere, så som Revatio, har vist sig at øge den blodtryksnænkende virkning af denne medicin. Tal med Deres læge hvis De tager riociguat eller er usikker.

- hvis De for nylig har haft et slagtilfælde, eller et hjerteanfald, eller hvis De har svær leversygdom eller meget lavt blodtryk (<90/50 mmHg).
- hvis De tager medicin til behandling af svampeinfektioner som f.eks. ketoconazol eller itraconazol eller medicin som indeholder ritonavir (mod hiv).
- hvis De på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af problemer med blodtilførslen til nerven i øjet, tilstanden kaldes non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager Revatio, hvis De

- har sygdom forårsaget af blokeret eller forsnævret vene i lungerne og ikke en blokeret eller forsnævret arterie.
- har et alvorligt hjerteproblem.
- har problemer med, at hjertekamrene ikke pumper normalt.
- har for højt blodtryk i blodkarrene i lungerne.
- har lavt blodtryk i hvile.
- har mistet store mængder væske (dehydrering), dette kan ske, hvis De sveder meget, eller hvis De ikke drikker nok væske. Det kan ske, hvis De er syg med feber, kaster op eller har diarré.
- har en sjælden, arvelig øjensygdom (*retinitis pigmentosa*).
- har unormale røde blodlegemer (seglcelleanæmi), blodkræft (leukæmi), knoglemarvskræft (myelomatose/multipelt myelom)
- har en hvilken som helst sygdom eller deformitet af penis.
- for tiden har mavesår eller har en blødningsforstyrrelse (som f.eks. hæmofili) eller hyppigt får næseblod.
- tager medicin for impotens (erektil dysfunktion).

Når PDE5-hæmmere, herunder sildenafil, anvendes til behandling af rejsningsproblemer hos mænd, er der med ukendt hyppighed set bivirkninger, der påvirker synet: delvist, pludseligt, midlertidigt eller permanent nedsat syn eller synstab på det ene eller begge øjne.

Hvis De oplever pludseligt nedsat syn eller synstab, **skal De stoppe med at tage Revatio og straks kontakte Deres læge** (se også afsnit 4).

Vedvarende og nogle gange smertefulde erektioner er set hos mænd efter indtagelse af sildenafil. Hvis De får erektion, som varer længere end 4 timer, **skal De stoppe med at tage Revatio og straks kontakte Deres læge** (se også afsnit 4).

Særlige hensyn i forbindelse med patienter med nyre- eller leverproblemer

Fortæl lægen, hvis De har nyre- eller leverproblemer, da dosis måske skal justeres.

Børn

Revatio bør ikke gives til børn under 1 år.

Brug af anden medicin sammen med Revatio

Fortæl altid lægen eller apoteketspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

- medicin der indeholder nitrater eller såkaldte nitrogenoxiddonorer som f.eks. amylnitrit ("poppers"). Denne type medicin bruges ofte til lindring af angina pectoris eller "brystsmerter" (se afsnit 2 Før De tager Revatio).
- medicin der indeholder riociguat.
- behandling af pulmonal hypertension (f.eks. bosentan eller iloprost).

- medicin, der indeholder perikon (naturmedicin), rifampicin (mod tuberkulose), carbamazepin, phenytoin og phenobarbital (bruges bl.a. til behandling af epilepsi).
- blodfortyndende medicin (f.eks. warfarin), selv om det ikke resulterede i bivirkninger.
- medicin, der indeholder erythromycin, clarithromycin, telithromycin (antibiotika til at behandle visse typer bakterieinfektioner), saquinavir (mod hiv) eller nefazodon (mod depression), da dosis måske skal justeres.
- alfa-blokker (f.eks. doxazosin) til behandling af for højt blodtryk eller vandladningsbesvær ved forstørret blærehalskirtel (prostata), da kombination af disse to lægemidler kan give symptomer på grund af blodtryksnedsættelse (f.eks. svimmelhed).
- medicin, der indeholder sacubitril/valsartan, som bruges til behandling af hjertesvigt.

Brug af Revatio sammen med mad og drikke

De må ikke drikke grapefrugtjuice, mens De er i behandling med Revatio.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager Revatio. Revatio må kun anvendes under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt.

Revatio må ikke gives til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre der anvendes sikker prævention.

Revatio udskilles i modermælken i meget små mængder og forventes ikke at skade barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Revatio kan give svimmelhed og kan påvirke synet. Vær opmærksom på, hvordan De reagerer på medicinen, inden bilkørsel eller betjening af maskiner.

Revatio indeholder lactose

Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Revatio indeholder natrium

Revatio 20 mg tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Revatio

Tag altid Revatio nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Til voksne er den sædvanlige dosis 20 mg 3 gange dagligt (taget med 6-8 timers mellemrum). Tabletten tages sammen med eller uden mad.

Brug til børn og unge

Den sædvanlige dosis til børn og unge i alderen 1-17 år er 10 mg 3 gange dagligt ved legemsvægt 20 kg eller derunder og 20 mg 3 gange dagligt ved legemsvægt over 20 kg. Revatio kan tages sammen med eller uden mad. Der må ikke anvendes højere doser til børn. Denne medicin må kun anvendes i de tilfælde, hvor dosis er 20 mg 3 gange dagligt. Andre lægemiddelformer kan være bedre egnet til patienter ved legemsvægt 20 kg eller derunder og yngre patienter som ikke kan synke tabletter.

Hvis De har taget for meget Revatio

De må ikke tage mere medicin, end Deres læge har foreskrevet. Kontakt straks lægen, hvis De tager mere medicin, end lægen har foreskrevet. Hvis De tager mere Revatio, end De skal, kan det øge risikoen for bivirkninger.

Hvis De har glemt at tage Revatio

Hvis De glemmer at tage Revatio, så tag en dosis, så snart De kommer i tanke om det, og fortsæt så med at tage Deres medicin til den sædvanlige tid. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Revatio

Hvis De pludseligt stopper med at tage Revatio, kan Deres symptomer blive forværret. Stop ikke med at tage Revatio, medmindre det sker i samråd med lægen. Lægen vil bede Dem om, at nedsætte dosis over nogle få dage, førend De standser behandlingen fuldstændigt.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De oplever en af følgende bivirkninger, skal De stoppe med at tage Revatio og straks søge læge (se også afsnit 2):

- pludseligt nedsat syn eller synstab (hyppighed er ukendt)
- erektion, som varer uafbrudt i mere end 4 timer. Vedvarende og til tider smertefulde erektion er set hos mænd efter indtagelse af sildenafil (hyppighed er ukendt).

Voksne

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter) er hovedpine, rødmen i ansigtet, mavebesvær, diarré og smerter i arme og ben.

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 patienter) er: Infektion under huden, influenzalignende symptomer, bihulebetændelse, nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel), væskeansamling, søvnbesvær, angst, migræne, rysten, prikkende og stikkende fornemmelse, brændende fornemmelse, nedsat følesans, blødning bag i øjet, påvirkning af synet, sløret syn og lysfølsom, ændret farvesyn, øjenirritation, blodsprængte øjne/røde øjne, svimmelhed, bronkitis, næseblod, løbende næse, hoste, tilstoppet næse, mavekatar, maveonde, hjertebanken, hæmorroider, oppustet mave, mundtørhed, hårtab, rødmen af huden, svedtendens om natten, muskelsmerter, rygsmerter, forhøjet legemstemperatur.

Ikke almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) omfatter: nedsat skarpsyn, dobbeltsyn, unormal følelse i øjet, blødning fra penis, blod i sæden og/eller urinen samt forstørrelse af brysterne hos mænd.

Hududslæt og pludselig hørenedsættelse eller døvhed og for lavt blodtryk er også set (hyppighed er ukendt, kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).

Børn og unge

Følgende alvorlige bivirkninger er almindelige (det sker hos mellem 1 og 10 patienter): lungebetændelse, hjertesvigt, højresidigt hjertesvigt, shock pga. hjerteproblemer, højt blodtryk i lungerne, smerter i brystet, besvimelse, infektion i luftvejene, bronkitis, virusinfektion i maven og tarmen, urinvejsinfektion og huller i tænderne.

Følgende alvorlige bivirkninger betragtes som forbundet med behandlingen og er ikke almindelige (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter): allergisk reaktion (såsom hududslæt, hævelser i ansigt, læber og tunge, hvæsende vejrtrækning, åndedrætsbesvær og synkebesvær), kramper, uregelmæssig puls, nedsat hørelse, åndenød, betændelseslignende reaktion i mave-tarmkanalen og hvæsende vejrtrækning pga. blokering af luftvejene.

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter): hovedpine, opkastning, halsbetændelse, feber, diarré, influenza og næseblod.

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 patienter): kvalme, hyppigere, forlænget eller kraftigere erektion, herunder spontan erektion, lungebetændelse og løbenæse.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen (efter EXP). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Revatio indeholder

- Aktivt stof: sildenafil. Hver tablet indeholder 20 mg sildenafil (som citrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: Mikrokrystallinsk cellulose, calciumhydrogenfosfat (vandfrit), croscarmellosenatrium (se afsnit 2 "Revatio indeholder natrium"), magnesiumstearat.
Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), lactosemonohydrat (se afsnit 2 "Revatio indeholder lactose"), glyceroltriacetat.

Udseende og pakningsstørrelser

Revatio filmovertrukne tabletter er hvide og runde. Tabletterne er mærket "VLE" på den ene side og "RVT 20" på den anden side. Tabletterne findes i blisterpakninger med 90 tabletter, 90 x 1 tablet som

perforeret enkeltdosisblister og i blisterpakninger med 300 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nederlandene.

Fremstiller

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

eller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.

Tel: +351 214 127 256

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Revatio 0,8 mg/ml injektionsvæske, opløsning sildenafil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De får medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De får Revatio
3. Sådan får De Revatio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Revatio indeholder sildenafil, der hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes fosfodiesterase-type 5- (PDE5)-hæmmere.

Revatio nedsætter blodtrykket i lungerne ved at udvide blodkarrene i lungerne.

Revatio anvendes til at behandle voksne, børn og unge fra 1-17 år med for højt blodtryk i blodkarrene i lungerne (pulmonal arteriel hypertension).

Revatio-injektionsvæske er et alternativ til patienter, der midlertidigt er ude af stand til at tage Revatio-tabletter.

2. Det skal De vide, før De får Revatio

De må ikke få Revatio

- hvis De er allergisk over for sildenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Revatio (angivet i afsnit 6).
- hvis De tager medicin, som indeholder nitrater eller nitrogenoxiddonorer som amylnitrit ("poppers"). Denne type medicin gives ofte til lindring af smerter i brystet (eller "angina pectoris"). Revatio kan øge disse præparaters virkning i uønsket, alvorlig grad. Fortæl Deres læge, hvis De tager nogle af disse præparater. Er De usikker, så spørg lægen eller på apoteket.
- hvis De tager riociguat. Dette lægemiddel bruges til at behandle pulmonal arteriel hypertension (højt blodtryk i lungerne) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (højt blodtryk i lungerne som følge af blodpropper). PDE5-hæmmere, så som Revatio, har vist sig at øge den

blodtrykssænkende virkning af denne medicin. Tal med Deres læge hvis De tager riociguat eller er usikker.

- hvis De for nylig har haft et slagtilfælde, eller et hjerteanfald, eller hvis De har svær leversygdom eller meget lavt blodtryk (<90/50 mmHg).
- hvis De tager medicin til behandling af svampeinfektioner som f.eks. ketoconazol eller itraconazol eller medicin som indeholder ritonavir (mod hiv).
- hvis De på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af problemer med blodtilførslen til nerven i øjet, tilstanden kaldes non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De får Revatio, hvis De

- har sygdom forårsaget af blokeret eller forsnævret vene i lungerne og ikke en blokeret eller forsnævret arterie.
- har et alvorligt hjerteproblem.
- har problemer med, at hjertekamrene ikke pumper normalt.
- har for højt blodtryk i blodkarrene i lungerne.
- har lavt blodtryk i hvile.
- har mistet store mængder væske (dehydrering), dette kan ske, hvis De sveder meget, eller hvis De ikke drikker nok væske. Det kan ske, hvis De er syg med feber, kaster op eller har diarré.
- har en sjælden, arvelig øjensygdom (*Retinitis pigmentosa*).
- har unormale røde blodlegemer (seglcelleanæmi), blodkræft (leukæmi), knoglemarvskræft (myelomatose/multipelt myelom)
- har en hvilken som helst sygdom eller deformitet af penis.
- for tiden har mavesår eller har en blødningsforstyrrelse (som f.eks. hæmofili) eller hyppigt får næseblod.
- tager medicin for impotens (erektil dysfunktion).

Når PDE5-hæmmere, herunder sildenafil, anvendes til behandling af rejsningsproblemer hos mænd, er der med ukendt hyppighed set bivirkninger, der påvirker synet: delvist, pludseligt, midlertidigt eller permanent nedsat syn eller synstab på det ene eller begge øjne.

Hvis De oplever pludseligt nedsat syn eller synstab, **skal De stoppe med at tage Revatio og straks kontakte Deres læge** (se også afsnit 4).

Vedvarende og nogle gange smertefulde erektioner er set hos mænd efter indtagelse af sildenafil. Hvis De får erektion, som varer længere end 4 timer, **skal De stoppe med at tage Revatio og straks kontakte Deres læge** (se også afsnit 4).

Særlige hensyn i forbindelse med patienter med nyre- eller leverproblemer

Fortæl lægen, hvis De har nyre- eller leverproblemer, da dosis måske skal justeres.

Børn og unge

Revatio bør ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Revatio

Fortæl altid lægen eller apoteketspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

- medicin der indeholder nitrater eller såkaldte nitrogenoxiddonorer som f.eks. amylnitrit ("poppers"). Denne type medicin bruges ofte til lindring af angina pectoris eller "brystsmerter" (se afsnit 2 Før De tager Revatio).
- Medicin der indeholder riociguat.
- behandling af pulmonal hypertension (f.eks. bosentan eller iloprost).
- medicin, der indeholder perikon (naturmedicin), rifampicin (mod tuberkulose), carbamazepin, phenytoin og phenobarbital (bruges bl.a. til behandling af epilepsi).
- blodfortyndende medicin (f.eks. warfarin), selv om det ikke resulterede i bivirkninger.
- medicin, der indeholder erythromycin, clarithromycin, telithromycin (antibiotika til at behandle visse typer bakterieinfektioner), saquinavir (mod hiv) eller nefazodon (mod depression), da dosis måske skal justeres.
- alfa-blokker (f.eks. doxazosin) til behandling af for højt blodtryk eller vandladningsbesvær ved forstørret blærehalskirtel (prostata), da kombination af disse to lægemidler kan give symptomer på grund af blodtryksnedsættelse (f.eks. svimmelhed).
- medicin, der indeholder sacubitril/valsartan, som bruges til behandling af hjertesvigt.

Brug af Revatio sammen med mad og drikke

De ikke drikke grapefrugtjuice, mens De er i behandling med Revatio.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager Revatio. Revatio må kun anvendes under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt.

Revatio må ikke gives til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre der anvendes sikker prævention.

Revatio udskilles i modermælken i meget små mængder og forventes ikke at skade barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Revatio kan give svimmelhed og kan påvirke synet. Vær opmærksom på, hvordan De reagerer på medicinen, inden bilkørsel eller betjening af maskiner.

3. Sådan får De Revatio

Revatio gives som en indsprøjtning i en blodåre (vene) og vil altid blive givet af en læge eller en sygeplejerske. Deres læge vil afgøre, hvor længe De skal behandles, og hvor meget Revatio De skal have indsprøjtet hver dag. Lægen vil også holde øje med, hvordan behandlingen påvirker Dem. Almindeligvis gives en dosis på 10 mg (svarende til 12,5 ml) 3 gange dagligt.

De vil få en Revatio-indsprøjtning i stedet for Deres Revatio-tabletter.

Hvis De har fået for meget Revatio

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis De tror, De har fået for meget Revatio. Hvis De får for meget Revatio kan det øge risikoen for at få bivirkninger.

Hvis en dosis er glemt

Da Revatio gives under tæt overvågning, er det ikke sandsynligt, at en dosis vil blive glemt. Men spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis De tror, at De ikke har fået Revatio. De må ikke få en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at få Revatio

Hvis De pludseligt ikke får Revatio længere, kan Deres symptomer blive forværret. Lægen kan nedsætte dosis over nogle få dage, førend behandlingen standses fuldstændigt.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De oplever en af følgende bivirkninger, skal De stoppe med at tage Revatio og straks søge læge (se også afsnit 2):

- pludseligt nedsat syn eller synstab (hyppighed er ukendt)
- erektion, som varer uafbrudt i mere end 4 timer. Vedvarende og til tider smertefulde erektion er set hos mænd efter indtagelse af sildenafil (hyppighed er ukendt).

Voksne

De bivirkninger, der blev set i kliniske forsøg med Revatio-injektionsvæske, svarer til dem, som blev set i kliniske forsøg med Revatio-tabletter. I de kliniske forsøg var de almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter): rødmen i ansigtet, hovedpine, lavt blodtryk og kvalme.

I de kliniske forsøg var de almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) hos patienter med pulmonal arteriel hypotension: rødmen i ansigtet og kvalme.

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter) set i kliniske studier med Revatio-tabletter er hovedpine, rødmen i ansigtet, mavebesvær, diarré og smerter i arme og ben.

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10) ved Revatio-tabletter er: Infektion under huden, influenzalignende symptomer, bihulebetændelse, nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel), væskeansamling, søvnbesvær, angst, migræne, rysten, prikkende og stikkende fornemmelse, brændende fornemmelse, nedsat følesans, blødning bag i øjet, påvirkning af synet, sløret syn og lysfølsom, ændret farvesyn, øjenirritation, blodsprængte øjne/røde øjne, svimmelhed, bronkitis, næseblod, løbende næse, hoste, tilstoppet næse, mavekatar, maveonde, hjertebanken, hæmorrhoider, oppustet mave, mundtørhed, hårtab, rødmen af huden, svedtendens om natten, muskelsmerter, rygsmerter, forhøjet legemstemperatur.

Ikke almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) omfatter: nedsat skarpsyns, dobbeltsyn, unormal følelse i øjet, blødning fra penis, blod i sæden og/eller urinen samt forstørrelse af brystene hos mænd.

Hududslæt og pludselig hørenedsættelse eller døvhed og lavt blodtryk er også set (hyppighed er ukendt, kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddelfter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset og på pakningen (efter EXP). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Revatio indeholder

- Aktivt stof: sildenafil. 1 ml injektionsvæske indeholder 0,8 mg sildenafil (som citrat). Hvert 20 ml hætteglas indeholder 10 mg sildenafil (som citrat).
- Øvrige indholdsstoffer: glucose og vand til injektionsvæsker.

Revatios udseende og pakningsstørrelse

Hver pakning med Revatio injektionsvæske, opløsning indeholder 1 klart 20 ml hætteglas, som er lukket med en chlorbutyl-gummiprop og aluminiumsforsøgling.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nederlandene.

Fremstiller

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

Hvis De ønsker flere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatri Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Pharma S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Indlægsseddel: Information til patienten

Revatio 10 mg/ml pulver til oral suspension sildenafil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Revatio
3. Sådan skal De tage Revatio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Revatio indeholder sildenafil, der hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes fosfodiesterase-type 5- (PDE5)-hæmmere.

Revatio nedsætter blodtrykket i lungerne ved at udvide blodkarrene i lungerne.

Revatio anvendes til at behandle voksne, børn og unge fra 1-17 år med for højt blodtryk i blodkarrene i lungerne (pulmonal arteriel hypertension).

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Revatio

Tag ikke Revatio

- hvis De er allergisk over for sildenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Revatio (angivet i afsnit 6).
- hvis De tager medicin, som indeholder nitrater eller nitrogenoxiddonorer som amylnitrit ("poppers"). Denne type medicin gives ofte til lindring af smerter i brystet (eller "angina pectoris"). Revatio kan øge disse præparaters virkning i uønsket, alvorlig grad. Fortæl Deres læge, hvis De tager nogle af disse præparater. Er De usikker, så spørg lægen eller på apoteket.
- hvis De tager riociguat. Dette lægemiddel bruges til at behandle pulmonal arteriel hypertension (højt blodtryk i lungerne) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (højt blodtryk i lungerne som følge af blodpropper). PDE5-hæmmere, så som Revatio, har vist sig at øge den blodtrykssænkende virkning af denne medicin. Tal med Deres læge hvis De tager riociguat eller er usikker.
- hvis De for nylig har haft et slagtilfælde, eller et hjerteanfald, eller hvis De har svær leversygdom eller meget lavt blodtryk (<90/50 mmHg).

- hvis De tager medicin til behandling af svampeinfektioner som f.eks. ketoconazol eller itraconazol eller medicin som indeholder ritonavir (mod hiv).
- hvis De på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af problemer med blodtilførslen til nerven i øjet, tilstanden kaldes non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager Revatio, hvis De

- har sygdom forårsaget af blokeret eller forsnævret vene i lungerne og ikke en blokeret eller forsnævret arterie.
- har et alvorligt hjerteproblem.
- har problemer med, at hjertekamrene ikke pumper normalt.
- har for højt blodtryk i blodkarrene i lungerne.
- har lavt blodtryk i hvile.
- har mistet store mængder væske (dehydrering), dette kan ske, hvis De sveder meget, eller hvis De ikke drikker nok væske. Det kan ske, hvis De er syg med feber, kaster op eller har diarré.
- har en sjælden, arvelig øjensygdom (*retinitis pigmentosa*).
- har unormale røde blodlegemer (seglcelleanæmi), blodkræft (leukæmi), knoglemarvskræft (myelomatose/multipelt myelom)
- har en hvilken som helst sygdom eller deformitet af penis.
- for tiden har mavesår eller har en blødningsforstyrrelse (som f.eks. hæmofili) eller hyppigt får næseblod.
- tager medicin for impotens (erektil dysfunktion).

Når PDE5-hæmmere, herunder sildenafil, anvendes til behandling af rejsningsproblemer hos mænd, er der med ukendt hyppighed set bivirkninger, der påvirker synet: delvist, pludseligt, midlertidigt eller permanent nedsat syn eller synstab på det ene eller begge øjne.

Hvis De oplever pludseligt nedsat syn eller synstab, **skal De stoppe med at tage Revatio og straks kontakte Deres læge** (se også afsnit 4).

Vedvarende og nogle gange smertefulde erektioner er set hos mænd efter indtagelse af sildenafil. Hvis De får erektion, som varer længere end 4 timer, **skal De stoppe med at tage Revatio og straks kontakte Deres læge** (se også afsnit 4).

Særlige hensyn i forbindelse med patienter med nyre- eller leverproblemer

Fortæl lægen, hvis De har nyre- eller leverproblemer, da dosis måske skal justeres.

Børn

Revatio bør ikke gives til børn under 1 år.

Brug af anden medicin sammen med Revatio

Fortæl altid lægen eller apoteketspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

- medicin der indeholder nitrater eller såkaldte nitrogenoxiddonorer som f.eks. amylnitrit ("poppers"). Denne type medicin bruges ofte til lindring af angina pectoris eller "brystsmerter" (se afsnit 2 Før De tager Revatio).
- medicin der indeholder riociguat.
- behandling af pulmonal hypertension (f.eks. bosentan eller iloprost).
- medicin, der indeholder perikon (naturmedicin), rifampicin (mod tuberkulose), carbamazepin, phenytoin og phenobarbital (bruges bl.a. til behandling af epilepsi).
- blodfortyndende medicin (f.eks. warfarin), selv om det ikke resulterede i bivirkninger

- medicin, der indeholder erythromycin, clarithromycin, telithromycin (antibiotika til at behandle visse typer bakterieinfektioner), saquinavir (mod hiv) eller nefazodon (mod depression), da dosis måske skal justeres.
- alfa-blokker (f.eks. doxazosin) til behandling af for højt blodtryk eller vandladningsbesvær ved forstørret blærehalskirtel (prostata), da kombination af disse to lægemidler kan give symptomer på grund af blodtryksnedsættelse (f.eks. svimmelhed).
- medicin, der indeholder sacubitril/valsartan, som bruges til behandling af hjertesvigt.

Brug af Revatio sammen med mad og drikke

De må ikke drikke grapefrugtjuice, mens De er i behandling med Revatio.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager Revatio. Revatio må kun anvendes under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt.

Revatio må ikke gives til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre der anvendes sikker prævention.

Revatio udskilles i modermælken i meget små mængder og forventes ikke at skade barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Revatio kan give svimmelhed og kan påvirke synet. Vær opmærksom på, hvordan De reagerer på medicinen, inden bilkørsel eller betjening af maskiner.

Revatio indeholder sorbitol

Revatio 10 mg/ml pulver til oral suspension indeholder 250 mg sorbitol pr. ml rekonstitueret oral suspension.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis Deres læge har fortalt Dem, at De (eller Deres barn) har intolerance over for nogle sukkerarter, eller hvis De er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal De tale med Deres læge, før De (eller Deres barn) tager eller får dette lægemiddel.

Revatio indeholder natriumbenzoat

Revatio 10 mg/ml pulver til oral suspension indeholder 1 mg natriumbenzoat pr. ml rekonstitueret oral suspension. Natriumbenzoat kan øge niveauet af et stof kaldet bilirubin. Højt bilirubinniveau kan medføre gulsot (gulning af huden og øjnene) og kan også føre til hjerneskade (encefalopati) hos nyfødte (op til 4 uger).

Revatio indeholder natrium

Revatio 10 mg/ml pulver til oral suspension indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml rekonstitueret oral suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Revatio

Tag altid Revatio nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Til voksne er den sædvanlige dosis 20 mg 3 gange dagligt (taget med 6-8 timers mellemrum med eller uden mad).

Brug til børn og unge

Den sædvanlige dosis til børn og unge i alderen 1-17 år er 10 mg (1 ml oral suspension) 3 gange dagligt ved legemsvægt 20 kg eller derunder og 20 mg (2 ml oral suspension) 3 gange dagligt ved legemsvægt over 20 kg. Revatio kan tages sammen med eller uden mad. Der må ikke anvendes højere doser til børn.

Den orale suspension skal omrystes grundigt i mindst 10 sekunder før brug.

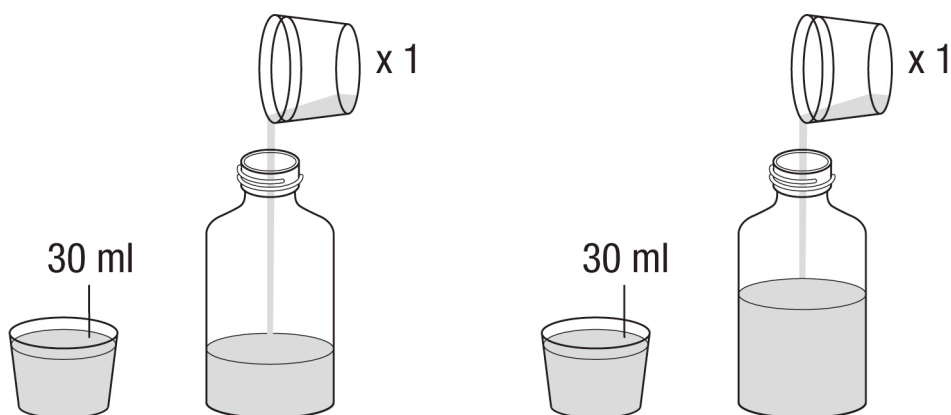
Instruktion vedrørende opblanding af den orale suspension

Det anbefales, at en farmaceut blander Revatio oral suspension, inden den udleveres til Dem.

Når den er blandet, er suspension på flydende form. Hvis den ikke er blandet, skal De blande den efter anvisningerne nedenfor.

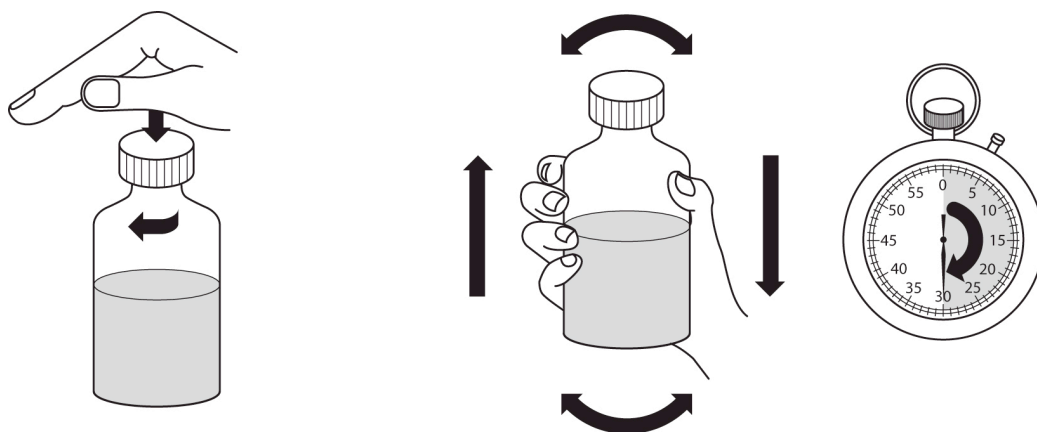
Bemærk: Der skal anvendes 90 ml (3 x 30 ml) vand til rekonstituering af indholdet i flasken, uanset hvilken dosis De skal tage.

1. Bank let på flasken for at løsne pulveret.
2. Fjern låget.
3. Afmål 30 ml vand ved at hælde vand op til stregen på målebægeret (ligger i pakningen) og overfør vandet til flasken. Afmål yderligere 30 ml vand i målebægeret og overfør det til flasken (figur 1).



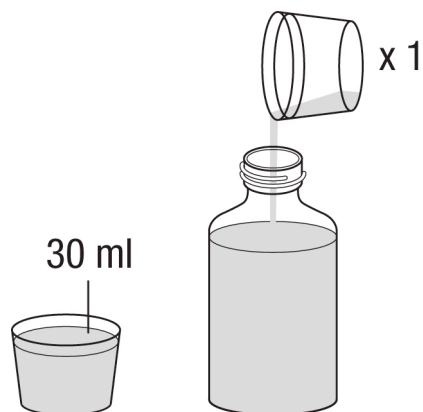
Figur 1

4. Sæt låget på flasken og omryst grundigt i mindst 30 sekunder (figur 2).



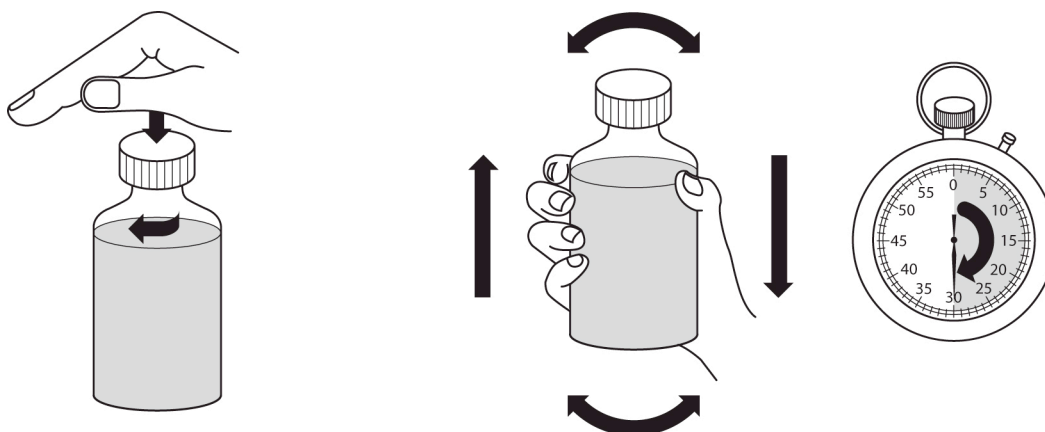
Figur 2

5. Tag låget af.
6. Brug målebægeret til at afmåle 30 ml vand og overfør det til flasken. Der skal altid tilføjes 90 ml (3 x 30 ml) vand i alt, uanset hvilken dosis der skal tages (figur 3).



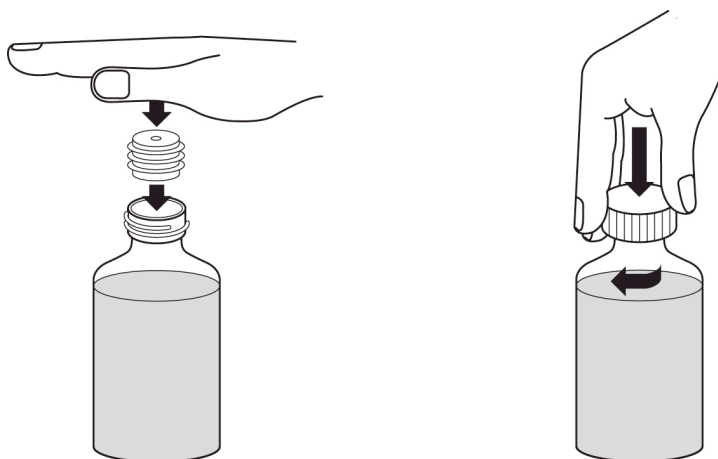
Figur 3

7. Sæt låget på flasken og omryst grundigt i mindst 30 sekunder (figur 4).



Figur 4

8. Tag låget af.
9. Isæt flaskeadaptoren som vist på figur 5. Adaptoren gør, at der er muligt, at fylde doseringssprøjten fra flasken. Sæt låget på flasken igen.



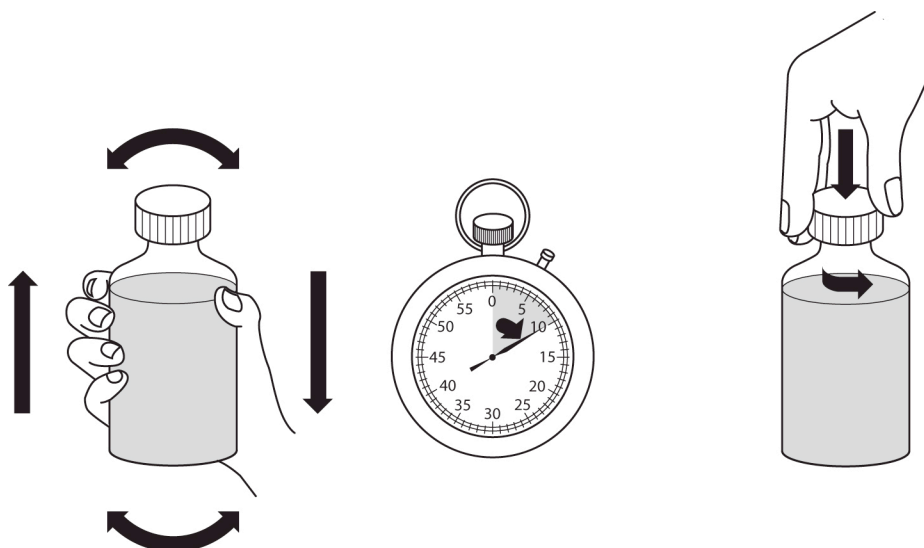
Figur 5

10. Skriv udløbsdato for den opblandede orale suspension på flaskens etiket (udløbsdato er 30 dage efter opblanding). Eventuelle rester af oral suspension skal bortskaffes eller returneres til apoteket efter den anførte dato.

Brugsanvisning:

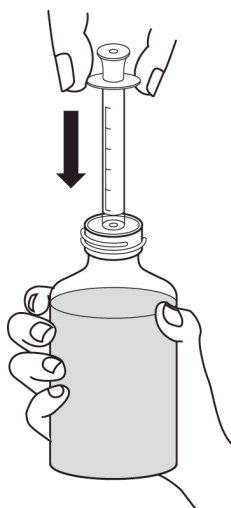
Apotekspersonalet kan vise Dem, hvordan De skal bruge den vedlagte doseringssprøjte. Efter opblanding må den orale suspension kun tages ved hjælp af den vedlagte doseringssprøjte. Læs vejledningen nedenfor, før De tager suspensionen.

1. Flasken omrystes grundigt i mindst 10 sekunder inden brug. Tag derefter låget af (figur 6).



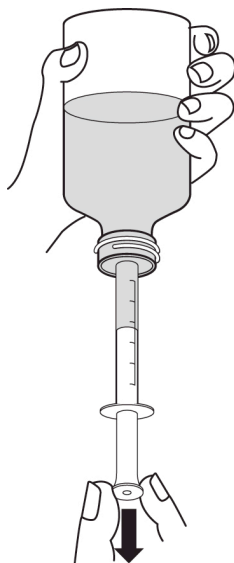
Figur 6

2. Stil flasken lodret på en plan overflade og indsæt spidsen af doseringssprøjten i adaptoren (figur 7).



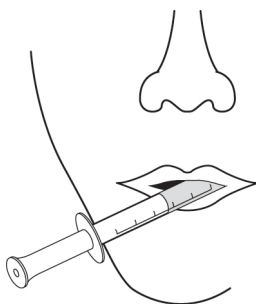
Figur 7

3. Vend flasken på hovedet medens sprøjten holdes på plads. Træk langsomt stemplet på sprøjten tilbage til mærket for den dosis der skal anvendes (hvis der udtages 1 ml svarer dette til 10 mg, udtages der 2 ml, svarer dette til 20 mg). For at afmåle dosis så præcist som muligt, skal det øverste del af stemplet være lige ud for mærket på den dosis, der skal anvendes. (figur 8).



Figur 8

4. Hvis der ses store bobler, skub da langsomt stemplet tilbage i sprøjten. Dette vil presse medicinen tilbage i flasken. Gentag punkt 3.
5. Vend flasken om igen stadig med sprøjten på plads og tag sprøjten ud af flasken.
6. Indfør spidsen af sprøjten i munden. Peg spidsen af sprøjten mod indersiden af kinden og tryk LANGSOMT stemplet i bund. Medicinen må ikke sprøjtes ud hurtigt. Hvis medicinen er til et barn, så sørg for at barnet sidder ned eller holdes opret, før medicinen gives (figur 9).



Figur 9

7. Sæt låget på flasken igen og lad adaptoren blive siddende i flasken. Rengør sprøjten som angivet nedenfor.

Rengøring og opbevaring af sprøjten:

1. Sprøjten skal rengøres efter hver brug. Træk stemplet helt ud af sprøjten og vask begge dele i vand.
2. Tør de to dele og indsæt stemplet i sprøjten. Opbevares på et rent og sikkert sted sammen med medicinen.

Hvis De har taget for meget Revatio

De må ikke tage mere medicin, end Deres læge har foreskrevet.

Kontakt straks lægen, hvis De tager mere medicin, end lægen har foreskrevet. Hvis De tager mere Revatio, end De skal, kan det øge risikoen for bivirkninger.

Hvis De har glemt at tage Revatio

Hvis De glemmer at tage Revatio, så tag en dosis, så snart De kommer i tanke om det, og fortsæt så med at tage Deres medicin til den sædvanlige tid. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Revatio

Hvis De pludseligt stopper med at tage Revatio, kan Deres symptomer blive forværret. Stop ikke med at tage Revatio, medmindre det sker i samråd med lægen. Lægen vil bede Dem om, at nedsætte dosis over nogle få dage, førend De standser behandlingen fuldstændigt.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De oplever nogen af følgende bivirkninger, skal De stoppe med at tage Revatio og straks kontakte lægen (se også afsnit 2):

- pludseligt nedsat syn eller synstab (hyppighed ukendt)
- erektion, som varer uafbrudt i mere end 4 timer. Vedvarende og til tider smertefulde erektion er set hos mænd, efter indtagelse af sildenafil (hyppighed er ukendt).

Voksne

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter) er hovedpine, rødmen i ansigtet, mavebesvær, diarré og smerter i arme og ben.

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 patienter) er: Infektion under huden, influenzalignende symptomer, bihulebetændelse, nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel), væskeansamling, søvnbesvær, angst, migræne, rysten, prikkende og stikkende fornemmelse, brændende fornemmelse, nedsat følesans, blødning bag i øjet, påvirkning af synet, sløret syn og lysfølsom, ændret farvesyn, øjenirritation, blodsprængte øjne/røde øjne, svimmelhed, bronkitis, næseblod, løbende næse, hoste, tilstoppet næse, mavekatar, maveonde, hjertebanken, hæmorrhoider, oppustet mave, mundtørhed, hårtab, rødmen af huden, svedtendens om natten, muskelsmerter, rygsmerter, forhøjet legemstemperatur.

Ikke almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) omfatter: nedsat skarpsyn, dobbeltsyn, unormal følelse i øjet, blødning fra penis, blod i sæden og/eller urinen samt forstørrelse af brysterne hos mænd.

Hududslæt og pludselig hørenedsættelse eller døvhed og for lavt blodtryk er også set (hyppighed er ukendt, kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).

Børn og unge

Følgende alvorlige bivirkninger er almindelige (det sker hos mellem 1 og 10 patienter): lungebetændelse, hjertesvigt, højresidigt hjertesvigt, shock pga. hjerteproblemer, højt blodtryk i lungerne, smerter i brystet, besvimelse, infektion i luftvejene, bronkitis, virusinfektion i maven og tarmen, urinvejsinfektion og huller i tænderne.

Følgende alvorlige bivirkninger betragtes som forbundet med behandlingen og er ikke almindelige (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter): allergisk reaktion (såsom hududslæt, hævelser i ansigt, læber og tunge, hvæsende vejrtrækning, åndedrætsbesvær og synkebesvær), kramper, uregelmæssig puls, nedsat hørelse, åndenød, betændelseslignende reaktion i mave-tarmkanalen og hvæsende vejrtrækning pga. blokering af luftvejene.

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter): hovedpine, opkastning, halsbetændelse, feber, diarré, influenza og næseblod.

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 patienter): kvalme, hyppigere, forlænget eller kraftigere erektion, herunder spontan erektion, lungebetændelse og løbenæse.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen (efter EXP). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Pulver

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Oral suspension

Opbevares ved temperaturer under 30 °C eller i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Al resterende suspension skal bortskaffes 30 dage efter opblanding.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Revatio indeholder

- Aktivt stof: sildenafil. Efter opblanding indeholder 1 ml suspension indeholder 10 mg sildenafil (som citrat). En flaske med 112 ml opblandet suspension indeholder 1,12 g sildenafil (som citrat).
- Øvrige indholdsstoffer: Pulver til oral suspension: Sorbitol (E420) (se afsnit 2 "Revatio indeholder sorbitol"), vandfri citronsyre, sucralose, natriumcitrat (E331) (se afsnit 2 "Revatio indeholder natrium"), xanthangummi, titandioxid (E171), natriumbenzoat (E211) (se afsnit 2 "Revatio indeholder natriumbenzoat" og "Revatio indeholder natrium"), kolloid vandfri silica; Druesmag: maltodextrin, druesaft koncentrat, akaciegummi, ananasjuice koncentrat, vandfri citronsyre, naturlige smagsstoffer,

Udseende og pakningsstørrelse

Revatio pulver til oral suspension er hvidt til rødt pulver, der ved opblanding med vand giver en hvid suspension med druesmag.

En 125 ml mørkfarvet glasflaske (med låg af polypropylen) indeholder 32,27 g pulver til oral suspension.

Efter opblanding indeholder flasken 112 ml oral suspension, hvoraf de 90 ml er beregnet til brug.

Pakningsstørrelse: 1 flaske.

Hver pakning indeholder desuden et målebæger af polypropylen (med målestreg ved 30 ml), en polypropylen doseringssprøjte på 3 ml med stempel af HDPE samt en flaskeadapter af LDPE.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nederlandene.

Fremstiller

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

eller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

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

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.