

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Revatio 20 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg síldenafil (sem sítrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur einnig 0,7 mg af mjólkursykri (laktósa).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, kringlóttar, kúptar, filmuhúðaðar töflur, auðkenndar „PFIZER“ á annarri hliðinni og „RVT20“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Til að bæta áreynslugetu hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem er samkvæmt flokkun WHO af flokki II og III. Sýnt hefur verið fram á árangur hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök (primary pulmonary hypertension) og lungnaslagæðaháþrýsting í tengslum við bandvefssjúkdóma.

Börn

Til meðferðar hjá börnum á aldrinum 1 til 17 ára með lungnaslagæðaháþrýsting. Sýnt hefur verið fram á árangur hvað varðar áreynslugetu eða blóðflæði til lungna hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og lungnaslagæðaháþrýsting í tengslum við meðfædda hjartagalla (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð lungnaslagæðaháþrýstings. Ef klínísk merki versnunar koma fram þrátt fyrir Revatio meðferð á að hugleiða önnur meðferðarræði.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring. Læknar ættu að ráðleggja sjúklingum sem gleyma að taka Revatio að taka skammt eins fljótt og mögulegt er og halda síðan áfram með venjulegan skammt. Sjúklingar ættu ekki að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymist að taka.

Börn (1 til 17 ára)

Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglunga á aldrinum 1 til 17 ára ef líkamsþyngd er ≤ 20 kg er 10 mg þrisvar á dag, en ef líkamsþyngd er > 20 kg er hann 20 mg þrisvar á dag. Ekki á að gefa börnum og unglungum með lungnaslagæðaháþrýsting stærri skammta en ráðlagðir eru (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1). Þegar gefa á yngri sjúklingum 10 mg þrisvar á dag á ekki að nota 20 mg töflur. Önnur lyfjaform eru

fáanleg fyrir lyfjagjöf handa sjúklingum ≤ 20 kg og fyrir aðra unga sjúklinga sem geta ekki gleypst töflur.

Sjúklingar sem nota önnur lyf

Almennt á eingöngu að breyta skömmtum að undangengnu nákvæmu mati á kostum umfram áhættu. Við gjöf síldenafils hjá sjúklingum sem þegar taka CYP3A4 hemla svo sem erýtrómýsín eða sakvínavír skal íhuga hvort minnka eigi skammta í 20 mg tvisvar á sólarhring. Mælt er með að minnka skammta í 20 mg einu sinni á sólarhring ef síldenafil er gefið samtímis kröftugri CYP3A4 hemlum eins og klaritrómýcín, telitrómýcín og nefazódóni. Sjá kafla 4.3 varðandi notkun síldenafils samtímis öflugustu CYP3A4 hemlum. Hugsanlega þarf að breyta skömmtum síldenafils ef það er gefið samtímis CYP3A4 hvötum (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá öldruðum. Klínískur árangur metinn eftir 6 mínútna göngupróf getur verið minni hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er þörf á að breyta upphafsskömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar með talið alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.). Ef meðferðin þolist ekki vel þarf að meta kosti umfram áhættu og hugleiða hvort minnka þurfi skammta í 20 mg tvisvar á sólarhring.

Skert lifr starfsemi

Ekki er þörf á að breyta upphafsskömmtum hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur A og B). Ef meðferðin þolist ekki vel þarf að meta kosti umfram áhættu og hugleiða hvort minnka þurfi skammta í 20 mg tvisvar á sólarhring.

Ekki á að gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur C) Revatio (sjá kafla 4.3).

Börn (yngri en 1 árs og nýburar)

Ekki skal nota síldenafil utan samþykktra ábendinga lyfsins hjá nýburum með viðverandi nýburalungnaháþrýsting þar sem áhættan vegur þyngra en ávinningurinn (sjá kafla 5.1). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Revatio við öðrum sjúkdómum hjá börnum yngri en 1 árs. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Þegar meðferð er hætt

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að ekki sé samhengi milli endurkomu lungnaslagæðaháþrýstings og þess að Revatio meðferð er hætt skyndilega. Til að komast hjá hugsanlegri skyndilegri versnun þegar meðferð er hætt er mælt með því að minnka skammta smám saman. Mælt er með auknu eftirliti á þessu tímabili.

Lyfjagjöf

Revatio er eingöngu til inntöku. Töflurnar skal taka með u.þ.b. 6 til 8 klukkustunda millibili, með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samtímis gjöf efna sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð (svo sem amýlnítrít) eða hvers konar nítrata vegna lágþrýstingsáhrifa nítrata (sjá kafla 5.1).

Ekki má gefa PDE5 hemla að meðtöldu síldenafili samhliða guanýlatsýklasa-örvum (e. guanylate cyclase stimulators), svo sem riokígúati, þar sem það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

Samtímis notkun kröftugustu CYP3A4 hemlanna (t.d. ketakónazól, ítrakonazól, rítrónavír) (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem hafa tapað sjón á öðru auga vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), hvort sem það er talið tengjast notkun hemla fosfódiesterasa af gerð 5 (PDE5 hemla) eða ekki (sjá kafla 4.4).

Öryggi síldenafils hefur ekki verið rannsakað hjá eftirtöldum sjúklingahópum og því mega þeir ekki nota lyfið:

Sjúklingar með alvarlega lifrabílu,

Nýlegt heilablóðfall eða hjartadrep,

Sjúklingar með alvarlegan lágþrýsting (blóðþrýstingur <90/50 mmHg) í byrjun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun Revatio hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlegan lungnaslagæðaháþrýsting (starfhæfnisflokkur IV). Ef klínísk einkenni versna á að hugleiða meðferðir sem mælt er með þegar sjúkdómurinn er kominn á hátt stig (t.d. epoprostenol) (sjá kafla 4.2). Kostir síldenafils meðferðar umfram áhættu (benefit-risk balance) hafa ekki verið metnir hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem talinn er vera í WHO starfhæfnisflokki I.

Rannsóknir á síldenafili hafa verið gerðar hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, tengdan bandvefssjúkdómum og tengdan meðfæddum hjartagöllum (sjá kafla 5.1). Ekki er mælt með notkun síldenafils við aðrar gerðir lungnaslagæðaháþrýstings.

Langtímaframinghaldsrannsókn á börnum og unglingum sýndi fram á aukningu dauðsfalla hjá sjúklingum sem gefnir voru stærri skammtar en ráðlagðir voru. Þess vegna ætti ekki að gefa börnum og unglingum með lungnaslagæðaháþrýsting stærri skammta en ráðlagðir eru (sjá einnig kafla 4.2 og 5.1).

Sjónufreknur

Öryggi síldenafils hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með þekkta arfgenga hrönnunarsjúkdóma í sjónu eins og sjónufreknur (retinitis pigmentosa) (lítill hluti þessara sjúklinga er með arfgengan sjúkdóm í fosfódiesterasa í sjónu) og þess vegna er notkun þess ekki ráðlögð.

Æðavíkkandi verkun

Þegar síldenafili er ávísað á lækningu að íhuga vandlega hvort sjúklingar með ákveðna undirliggjandi sjúkdóma gætu fengið aukaverkanir vegna hinna mildu til meðalvægu æðaútvíkkandi eiginleika síldenafils, t.d. sjúklingar með lágþrýsting, vökvatap (fluid depletion), alvarlega útstreymishindrun í vinstri slegli eða truflun í ósjálfráða taugakerfinu (sjá kafla 4.4).

Áhættuþættir hjarta- og æðasjúkdóma

Eftir markaðssetningu hefur, í tengslum við tímabundna notkun síldenafils við rístruflunum, verið greint frá alvarlegum hjarta- og æðaáfallum, þar á meðal kransæðastíflu, hvikulli hjartaöng (unstable angina), skyndilegum hjartadauða, sleglatakttruflunum, heilablæðingu, skammvinnum heilaeinkennum vegna blóðþurrðar (transient ischemic attack), háþrýstingi og lágþrýstingi. Flestir þessara sjúklinga, en þó ekki allir, voru fyrir í hættu á að fá hjarta- eða æðaáfall. Mörg þeirra tilvika sem greint var frá áttu sér stað meðan á samförum stóð eða fljótlega að þeim loknum og nokkur tilvikanna áttu sér stað skömmu eftir inntöku síldenafils án þess að kynferðisleg örvun ætti sér stað. Ekki er unnt að kveða upp úr um það hvort þessi atvik tengjast þessum þáttum beint eða öðrum þáttum.

Standpína

Gæta skal varúðar við notkun síldenafils hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (t.d. vinkilbeygðan lim, bandvefshersli í getnaðarlim (cavernous fibrosis) eða Peyronies-sjúkdóm) og hjá sjúklingum sem haldnir eru sjúkdómum sem geta valdið standpínu (t.d. sigðkornablóðleysi, mergæxli (multiple myeloma) eða hvítblæði).

Eftir markaðssetningu síldenafils hefur verið greint frá langvarandi stinningu getnaðarlims og standpínu. Sjúklingar skulu leita læknishjálpar án tafar ef stinning varir lengur en 4 klukkustundir. Ef standpínan er ekki meðhöndluð strax getur það leitt til vefjaskemmda í getnaðarlimi og varanlegs getuleysis (sjá kafla 4.8).

Æðþrengingakreppa hjá sjúklingum með sigðkornablóðleysi

Ekki má nota síldenafil hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting af völdum sigðkornablóðleysis (sickle cell anaemia). Í klínískri rannsókn var tilkynnt oftast um æðþrengingakreppu (vaso-occlusive crisis) sem þarfnadist sjúkrahúsinnlagnar hjá sjúklingum sem fengu Revatio en hjá þeim sem fengu lyfleysu og leiddi það til þess að rannsókninni var hætt fyrr en áætlað var.

Sjónkvillar

Greint hefur verið frá tilvikum um sjónskerðingu í tengslum við notkun síldenafils og annarra PDE5 hemla (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy ((NAION)), sjaldgæfur kvilli, bæði einstökum tilvikum og í áhorfsrannsókn, í tengslum við notkun síldenafils og annarra PDE5 hemla (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á sjúklingum að hætta töku Revatio og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu (sjá kafla 4.3).

Alfa-blokkar

Gæta skal varúðar þegar síldenafil er gefið sjúklingum sem nota alfa-blokka þar sem samtímis notkun þessara lyfja getur valdið lágþrýstingi hjá viðkvæmum einstaklingum (sjá kafla 4.5). Til að draga úr líkum á réttstöðubrýstingsfalli eiga sjúklingar sem nota alfa-blokka að vera í jafnvægi hvað blóðþrýsting varðar áður en meðferð með síldenafili hefst. Læknir á að ráðleggja sjúklingum hvernig eigi að bregðast við einkennum réttstöðubrýstingsfalls.

Blæðingasjúkdómar

Rannsóknir *in vitro* benda til þess, að síldenafil auki verkun nítróprússíðs gegn samloðun blóðflagna í mönnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við notkun síldenafils hjá sjúklingum með blæðingasjúkdóma eða virkt ætissár. Síldenafil skal því aðeins gefið þessum sjúklingum eftir ítarlegt mat á kostum þess gegn áhættu.

K-vítamín antagónistar

Vera má að sjúklingar með lungnaslagæðaháþrýsting séu í aukinni blæðingarhættu ef síldenafil er gefið þeim sem þegar nota K-vítamín antagónista, sérstaklega sjúklingar sem eru með lungnaslagæðaháþrýsting af völdum bandvefssjúkdóms.

Þrengslí í lungnabláæðum

Engar niðurstöður eru fyrirliggjandi um síldenafil hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdum þrengslum í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease). Hins vegar hefur verið greint frá lífshættulegum lungnabjúg eftir notkun æðavíkkandi lyfja (aðallega prostacýklín) hjá þessum sjúklingum. Ef merki um lungnabjúg koma fram, þegar síldenafil er gefið sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, á að athuga hvort um sé að ræða þrengslí í lungnabláæðum.

Galaktósaóþol

Filmuhúð taflnanna inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Sjúklingar með galaktósa óþol, þ.e. Lapp-laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar skulu ekki taka lyfið.

Notkun síldenafils með bósentani

Ekki hefur að fullu verið sýnt fram á verkun síldenafils hjá sjúklingum sem þegar eru á bósentan meðferð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Samtímis notkun með öðrum PDE5 hemlum

Öryggi og verkun síldenafils þegar það er gefið samtímis öðrum PDE5 hemlum, þ.á m. Viagra, hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýstingi. Samtímis meðferð er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á síldenafíl

In vitro rannsóknir

Umbrot síldenafíls verða fyrst og fremst fyrir áhrif cytókróm P450 (CYP) ísóensímanna 3A4 (að mestu leyti) og 2C9 (í minna mæli). Því geta hemlar þessara ísóensíma dregið úr úthreinsun síldenafíls og hvatar þeirra aukið úthreinsun síldenafíls. Sjá skammtaráðleggingar í köflum 4.2 og 4.3.

In vivo rannsóknir

Lagt hefur verið mat á samtímis gjöf síldenafíls til inntöku og epoprostenóls gefið í bláæð (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Verkun og öryggi síldenafíls samtímis öðrum lyfjum til meðferðar á lungnaslagæðaháþrýstingi (t.d. ambrísentan, ílóprost) hafa ekki verið rannsökuð með klínískum samanburðarrannsóknum. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samtímis.

Öryggi og verkun síldenafíls gefið samtímis öðrum PDE5 hemlum hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.4).

Mat á lyfjahvörfum hjá mönnum, sem byggt er á gögnum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, bendir til þess að úthreinsun síldenafíls minnki og/eða aðgengi eftir inntöku aukist ef CYP3A4 hvarfefni eða CYP3A4 hvarfefni og beta-blokkar eru gefnir samtímis. Þetta voru einu þættirnir sem höfðu tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf síldenafíls hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting. Útsetning fyrir síldenafíli hjá sjúklingum sem fengu einnig CYP3A4 hvarfefni og CYP3A4 hvarfefni ásamt beta-blokkum var 43% og 66% meiri, talið í sömu röð, en hjá sjúklingum sem ekki tóku þessi lyf samtímis síldenafíli. Útsetning fyrir síldenafíli reyndist fimm sinnum meiri eftir gjöf 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring samanborið við útsetningu eftir gjöf 20 mg þrisvar á sólarhring. Þetta þéttibil er í samræmi við aukna útsetningu fyrir síldenafíli sem kom fram í sérstökum rannsóknum á milliverkunum CYP3A4 hemla (nema kröftugustu CYP3A4 hemlanna eins og ketókónazól, ítrakónazól, rítónavír).

CYP3A4 hvatar virðast hafa talsverð áhrif á lyfjahvörf síldenafíls hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting og var það staðfest með *in-vivo* rannsókn á milliverkunum við bósentan sem er CYP3A4 hvati.

Samtímis notkun bósentans (meðalkröftugur hvati CYP3A4, CYP2C9 og hugsanlega CYP2C19) 125 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 80 mg síldenafíls þrisvar sinnum á sólarhring (við stöðuga blóðþéttni) gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum í 6 sólarhringa leiddi til 63% minnkunar á AUC síldenafíls. Þýðisgreining á gögnum um lyfjahvörf síldenafíls hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting úr klínískum rannsóknum, þ.m.t. 12 vikna rannsókn til að meta öryggi og verkun síldenafíls til inntöku þegar 20 mg skammtar voru gefnir þrisvar á dag til viðbótar við stöðugan skammt af bósentani (62,5 mg – 125 mg tvisvar á dag), benti til minnkaðrar útsetningar fyrir síldenafíli þegar það var gefið samhliða bósentani, sem er svipað og kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Fylgjast þarf nákvæmlega með verkun síldenafíls hjá sjúklingum sem nota samtímis kröftuga CYP3A4 hvata, svo sem karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital, jóhannesarjurt og rifampicín.

Við samtímis gjöf HIV próteasahemilsins rítónavírs, sem er mjög öflugur P450 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og eins skammts síldenafíls (100 mg) varð 300% (ferföld) hækkun á C_{max} síldenafíls og 1.000% (ellefuföld) hækkun á AUC síldenafíls í blóði. Eftir 24 klst. voru blóðgildi síldenafíls enn u.þ.b. 200 ng/ml, en þegar síldenafíl var gefið eitt sér voru blóðgildi þess u.þ.b. 5 ng/ml. Þetta er í samræmi við þá umtalsverðu verkun sem rítónavír hefur á fjöldann allan af P450 ensímhvarfefnum. Með hliðsjón af niðurstöðum úr þessum

lyfjahvarfarannsóknur er ekki mælt með samtímis notkun síldenafils og rítónavírs hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.3).

Við samtímis gjöf HIV próteasahemilsins sakvínavírs, sem er CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (1.200 mg þrisvar sinnum á sólarhring) og eins skammts síldenafils (100 mg) varð 140% hækkun á C_{max} síldenafils og 210% hækkun á AUC síldenafils í blóði. Síldenafil hafði engin áhrif á lyfjahvörf sakvínavírs. Sjá skammtaráðleggingar í kafla 4.2.

Eftir inntöku eins 100 mg skammts af síldenafili með erytrómýsín, sem er miðlungi öflugur CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 5 daga) varð 182% hækkun á útsetningu fyrir síldenafili (AUC). Sjá skammtaráðleggingar í kafla 4.2. Hjá heilbrigðum körlum, sem voru sjálfboðaliðar, komu engar vísbendingar í ljós um að azitrómýsín (500 mg daglega í þrjú daga) hefði áhrif á AUC, C_{max} , t_{max} , útskilnaðarhraðastuðul né heldur í kjölfar þess á helmingunartíma síldenafils eða þess umbrotsefnis, sem mest er af í blóði. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli címetidín (800 mg), sem er cýtókróm P450 hemill og ósértækur hvað varðar CYP3A4, 56% aukningu á blóðþéttni síldenafils þegar það var gefið samtímis síldenafili (50 mg). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.

Gert er ráð fyrir að kröftugustu hemlar CYP3A4, svo sem ketókónazól og itrakónazól muni hafa sömu áhrif og rítónavír (sjá kafla 4.3). Gert er ráð fyrir að hemlar CYP3A4 eins og klaritrómýsín, telitrómýsín og nefazódón hafi áhrif sem eru mitt á milli áhrifa rítónavírs og CYP3A4 hemla eins og sakvínavírs eða erytrómýsíns, búist er við sjöfaldri aukningu á útsetningu. Þess vegna er mælt með að breyta skömmtum við samtímis notkun CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.2).

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting benda til þess að samtímis notkun beta-blokka og CYP3A4 hvarfefna geti valdið viðbótaraukningu á útsetningu fyrir síldenafili samanborið við gjöf CYP3A4 hvarfefnis eingöngu.

Greipaldinsafi er vægur hemill á CYP3A4 umbrot í þarmavegg og getur valdið lítills háttar aukningu á blóðþéttni síldenafils. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum, en ekki er ráðlagt að neyta greipaldinsafa samtímis notkun síldenafils.

Taka eins skammts af sýrubindandi lyfi (magnesiumhýdroxíð/álhýdroxíð) hafði ekki áhrif á aðgengi síldenafils.

Samtímis notkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinylöestradiol 30 míkrog og levonorgestrel 150 míkrog) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf síldenafils.

Nicoarandil er blanda kalsíumgangaopnara og nítrata. Vegna nítrat innihaldsins getur það haft alvarlegar milliverkanir við síldenafil (sjá kafla 4.3).

Áhrif síldenafils á önnur lyf

In vitro rannsóknir

Síldenafil hefur væga hamlandi verkun á cýtókróm P450 ísóensím 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150$ míkrogM).

Engin gögn eru fyrirliggjandi um milliverkanir síldenafils og ósértækra fosfódíesterasa hemla eins og teófýllíns eða dípýrídamóls.

In vivo rannsóknir

Engar marktækar milliverkanir komu fram þegar síldenafil (50 mg) var notað samtímis tolbutamíði (250 mg) eða warfaríni (40 mg) sem eru CYP2C9 hvarfefni.

Síldenafil hafði ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir atorvastatíni (AUC jókst um 11%) sem bendir til þess að síldenafil hafi ekki klínísk mikilvæg áhrif á CYP3A4.

Engar milliverkanir komu fram milli síldenafils (stakur 100 mg skammtur) og akenókúmaróls.

Síldenafil (50 mg) jók ekki lengdan blæðingartíma af völdum asetýlsalisýlsýru (150 mg).

Síldenafil (50 mg) jók ekki blóðþrýstingslækkandi áhrif alkóhóls hjá heilbrigðum einstaklingum, þegar C_{max} alkóhóls í blóði var að meðaltali 80 mg/dl.

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók síldenafil við stöðuga blóðþéttni (80 mg þrisvar sinnum á sólarhring) AUC bósentans (125 mg tvisvar sinnum á sólarhring) um 50%. Þýðisgreining á gögnum úr rannsókn á fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting í bakgrunnsmeðferð með bósentani (62,5 mg - 125 mg tvisvar á dag) benti til aukningar á AUC bósentans (20% (95% CI: 9,8 - 30,8) við samhliða gjöf síldenafils við jafnvægi (20 mg þrisvar á dag), sem er minni breyting en kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar þeir fengu samhliða 80 mg skammt af síldenafili þrisvar á dag (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Í sérstakri rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með háþrýsting sem fengu síldenafil (100 mg) gefið samtímis amlóðipíni, kom fram 8 mmHg viðbótar lækkun á slagbilsþrýstingi í útafliggjandi stöðu. Samsvarandi viðbótarlækkun á þanbilsþrýstingi var 7 mmHg. Þessi áhrif á blóðþrýsting eru svipuð og þegar eingöngu síldenafil var gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Síldenafil (25 mg, 50 mg eða 100 mg) var í þremur sértækum lyfjamilliverkanarannsóknum, notað samtímis alfa-blokkanum doxazósíni (4 mg eða 8 mg) hjá sjúklingum með góðkynja stækkun blöðruhálskirtils sem voru í stöðugu ástandi á doxazósín meðferð. Hjá þessu þýði kom fram meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í láréttri stöðu 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg og meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í uppréttri stöðu 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg talið í sömu röð. Þegar sjúklingum í stöðugu ástandi var gefið síldenafil og doxazósín samtímis, greindu einstaka sjúklingar frá einkennum réttstöðuþrýstingsfalls, þar með talið sundl og yfirliðstílfínningu en ekki yfirlið. Samtímis notkun síldenafils hjá sjúklingum sem nota alfa-blokka getur valdið einkennum lágþrýstings hjá viðkvæmum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

Síldenafil (100 mg, stakur skammtur) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf HIV próteasa hemilsins sakvínavírs sem er CYP3A4 ensímhvarfefni.

Í samræmi við þekkta verkun síldenafils á köfnunarefnisoxíð/cGMP-ferilinn (sjá kafla 5.1) hefur verið sýnt fram á, að síldenafil eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Samtímis notkun efna sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð eða nítrata, á hvaða formi sem er, er því fráþending (sjá kafla 4.3).

Riokígúat

Í forklínískum rannsóknum hafa komið fram viðbótar blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5 hemlar eru notaðir samhliða riokígúati. Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að riokígúat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5 hemla. Engar vísbendingar komu fram sem bentu til að samhliða notkun lyfjanna hefði gagnleg klínísk áhrif hjá rannsóknarþýðinu. Ekki má nota riokígúat ásamt PDE5 hemlum, að meðtöldu síldenafili (sjá kafla 4.3).

Síldenafil hafði engin marktæk klínísk áhrif á blóðþéttni getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinylestradiol 30 míkrog og levonorgestrel 150 míkrog).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri og getnaðarvarnir karla og kvenna

Vegna þess að ekki liggja fyrir upplýsingar um verkun Revatio hjá þunguðum konum er ekki mælt með notkun lyfsins hjá konum á barneignaraldri nema notaðar séu viðeigandi getnaðarvarnir.

Meðganga

Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um notkun síldenafils hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á þroska afkvæmis (sjá kafla 5.3).

Þar sem upplýsingar eru ekki fyrirliggjandi ætti ekki að nota Revatio á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægilegar og vel skipulagðar rannsóknir hjá konum með barn á brjósti. Gögn frá einni konu með barn á brjósti benda til þess að síldenafíl og virkt umbrotsefni þess, N-desmetýlsíldenafíl, skiljist út í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um aukaverkanir hjá börnum sem eru á brjósti, en ekki er gert ráð fyrir að það magn sem er innbyrt valdi neinum aukaverkunum. Þeir sem ávísu lyfinu skulu meta vandlega klíníska þörf móður fyrir síldenafíl og hugsanlegar aukaverkanir á barn sem er á brjósti.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar úr hefðbundnum rannsóknum á frjósemi hafa ekki leitt í ljós neina hættu fyrir menn (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Revatio hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þar sem skýrt hefur verið frá sundli og breytingu á sjón í klínískum rannsóknum á síldenafíli eiga sjúklingar að ganga úr skugga um hvaða áhrif Revatio hefur á þá áður en þeir aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Í lykilsamanburðarrannsóknum við lyfleysu var 207 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting slembiraðað í hópa sem fengu Revatio í skömmtunum 20 mg, 40 mg eða 80 mg þrisvar á sólarhring og 70 sjúklingum var slembiraðað í hóp sem fékk lyfleysu. Meðferðartími var 12 vikur. Heildarhlutfall sjúklinga sem hættu þátttöku í rannsókninni var 2,9% í hópnum sem fékk 20 mg af síldenafíli þrisvar á sólarhring, 3,0% í hópnum sem fékk 40 mg af síldenafíli þrisvar á sólarhring og 8,5% í hópnum sem fékk 80 mg af síldenafíli þrisvar á sólarhring, borið saman við 2,9% í hópnum sem fékk lyfleysu. Af þeim 277 sjúklingum sem fengu meðferð í lykilrannsókninni héldu 259 áfram og tóku þátt í langtímarannsókn. Gefnir voru skammtar allt að 80 mg þrisvar á sólarhring (fjórfaðir ráðlagðir skammtar 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring) og eftir 3 ár fengu 87 % þeirra 183 sjúklinga sem fengu rannsóknarlyf 80 mg af Revatio þrisvar á sólarhring.

Í samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem Revatio var gefið sem viðbót með epóprósteóli í æð við lungnaslagæðaháþrýstingi, var 134 sjúklingum gefið Revatio (staðlaðir skammtar, í upphafi 20 mg, síðan 40 mg og loks 80 mg, þrisvar á sólarhring, að því marki sem þeir þoldust) og epópróstenól, og 131 sjúklingi var gefin lyfleysa og epópróstenól. Meðferðartíminn var 16 vikur. Heildartíðni brottfalls sjúklinga vegna aukaverkana var 5,2% hjá þeim sem fengu síldenafíl/epópróstenól samanborið við 10,7% í lyfleysu/epópróstenól hópnum. Nýjar aukaverkanir sem greint var frá og komu oftast fyrir hjá sjúklingum í síldenafíl/epópróstenól hópnum voru blóðsókni í auga, þokusýn, nefstífla, nætursviti, bakverkur og munnþurrkur. Aukaverkanir sem áður voru þekktar, höfuðverkur, roði, verkir í útlimum og bjúgur komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu síldenafíl/epópróstenól en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu/epópróstenól. Af þeim sjúklingum sem luku upphaflegu rannsókninni hófu 242 þátttöku í langtíma framhaldsrannsókn. Gefnir voru skammtar allt að 80 mg þrisvar á sólarhring og eftir 3 ár fengu 68 % þeirra 133 sjúklinga sem fengu rannsóknarlyf 80 mg af Revatio þrisvar á sólarhring.

Í þessum tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu voru aukaverkanir venjulega vægar til meðal alvarlegar. Algengustu aukaverkanir, sem greint var frá oftar en eftir töku lyfleysu (meira en eða jafnt og 10%), voru höfuðverkur, roði, meltingartruflanir, niðurgangur og verkir í útlimum.

Tafla með aukaverkunum

Taflan hér fyrir neðan sýnir aukaverkanir sem komu fram hjá >1% þeirra sjúklinga sem fengu Revatio og voru algengari (>1% mismunur) hjá hópnum sem fékk Revatio í lykilsamanburðarránsókninni við lyfleysu eða í sameinuðum niðurstöðum úr báðum samanburðarránsóknum við lyfleysu á lungnaslagæðaháprýstingi með skömmtum 20, 40 eða 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring. Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt flokki og tíðni (mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($> 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta á grundvelli fyrirliggjandi gagna). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru meðtaldar og eru skáletraðar.

MedDRA flokkun eftir líffærum (V.14.0)	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Algengar	netjubólga, inflúensa, berkjubólga, skútabólga, nefslímubólga, maga-og garnabólga
Blóð og eitlar	
Algengar	blóðleysi
Efnaskipti og næring	
Algengar	vökvasöfnun
Geðræn vandamál	
Algengar	svefnleysi, kvíði
Taugakerfi	
Mjög algengar	höfuðverkur
Algengar	mígreni, skjálfti, náladofi, brunatilfinning, minnkað húðskyn
Augu	
Algengar	blæðing í sjónu, skert sjón, þokusýn, ljósfælni, litskynvilla, blásýni, erting í augum, blóðaukning í auga
Sjaldgæfar	minnkuð sjónskerpa, tvísýni, óeðlileg tilfinning í augum
Tíðni ekki þekkt	<i>Framlægur sjóntaugarkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION))*</i> , <i>stífla í æðum sjónu*</i> , <i>skerðing á sjónsviði*</i>
Eyru og vöndarhús	
Algengar	svimi
Tíðni ekki þekkt	<i>skyndilegt heyrnartap</i>
Æðar	
Mjög algengar	roði
Tíðni ekki þekkt	lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	blóðnasir, hósti, nefstífla
Meltingarfæri	
Mjög algengar	niðurgangur, meltingartruflanir
Algengar	magabólga, vélindisbakflæði, gyllinæð, uppþemba, munnþurrkur
Húð og undirhúð	
Algengar	hárlos, roðapot, nætursviti
Tíðni ekki þekkt	<i>útbrot</i>
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	verkir í útlimum
Algengar	vöðvaþrautir, bakverkur

MedDRA flokkun eftir líffærum (V.14.0)	Aukaverkanir
Nýru og þvagfæri	
Sjaldgæfar	blóðmiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar	blæðing frá reður, sæðisblæðing (haematospermia), brjóstastækkun hjá karlmönnum
Tíðni ekki þekkt	<i>sistaða reðurs, aukin stinning</i>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	hiti

*Greint hefur verið frá þessum aukaverkunum hjá sjúklingum sem nota síldenafil til meðferðar á rístruflunum.

Börn

Í rannsókn á Revatio með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum á aldrinum 1 til 17 ára með lungnaslagæðaháþrýsting fengu alls 174 sjúklingar Revatio þrisvar á dag í litlum (10 mg hjá sjúklingum > 20 kg; engir sjúklingar ≤ 20 kg fengu lítinn skammt), miðlungs (10 mg hjá sjúklingum ≥ 8-20 kg; 20 mg hjá sjúklingum ≥ 20-45 kg; 40 mg hjá sjúklingum > 45 kg) eða stórum (20 mg hjá sjúklingum ≥ 8-20 kg; 40 mg hjá sjúklingum ≥ 20-45 kg; 80 mg hjá sjúklingum > 45 kg) skömmtum, auk þess sem 60 sjúklingar fengu lyfleysu.

Aukaverkanir sem sást í þessari rannsókn á börnum voru almennt sambærilegar við það sem hefur sést hjá fullorðnum (sjá töflu að ofan). Algengustu aukaverkanir sem komu fram (með tíðni ≥ 1%) hjá sjúklingum sem fengu Revatio (alla skammta) og tíðni sem var > 1% hærri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu voru hiti, sýking í efri hluta öndunarvegjar (hvor 11,5%), uppköst (10,9%), aukin stinning (þar á meðal stinning án áreitis hjá karlkyns sjúklingum) (9,0%), ógleði, berkjubólga (hvor 4,6%), kokbólga (4,0%), nefrennsli (3,4%) og lungnabólga, nefslímubólga (hvor 2,9%).

Af þeim 234 börnum sem fengu meðferð í skammtímarannsókninni með samanburði við lyfleysu tóku 220 þátt í langtímaframhaldsrannsókninni. Þátttakendur sem fengu virka meðferð með síldenafili héldu áfram á sömu meðferðaráætlun en einstaklingum í lyfleysuhópnum í skammtímarannsókninni var slembiraðað á ný í meðferð með síldenafili.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru meðan á skammtíma- og langtímarannsóknunum stóð voru alla jafna svipaðar þeim sem komu fram í skammtímarannsókninni. Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá >10% af 229 þátttakendum í meðferð með síldenafili (allar skammtastærðir, þ.m.t. 9 sjúklingar sem ekki héldu áfram þátttöku í langtímarannsókninni) voru sýking í efri hluta öndunarvegjar (31%), höfuðverkur (26%), uppköst (22%), berkjubólga (20%), kokbólga (18%), hiti (17%), niðurgangur (15%), influensa og blóðnasir (12% hvor um sig). Flestar þessara aukaverkana töldust vægar til miðlungs alvarlegar.

Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir hjá 94 (41%) þeirra 229 sjúklinga sem fengu síldenafil. Af þeim 94 sjúklingum sem tilkynnt var um alvarlega aukaverkun hjá, voru 14/55 (25,5%) í hópnum sem fékk litla skammta, 35/74 (47,3%) í hópnum sem fékk miðlungs skammta og 45/100 (45%) í hópnum sem fékk stóra skammta. Algengustu alvarlegu aukaverkanir sem komu fyrir með tíðni ≥ 1% hjá sjúklingum sem fengu síldenafil (í öllum skammtastærðum) voru lungnabólga (7,4%), hjartabilun og lungnaháþrýstingur (5,2% hvor), sýkingar í efri hluta öndunarvegjar (3,1%), bilun í hægri slegli og maga- og þarmabólga (2,6% hvor), yfirlið, berkjubólga, berkjulungnabólga og lungnaslagæðaháþrýstingur (2,2% hver), brjóstverkur og tannáta (1,7% hvor) og hjartalost (cardiogenic shock), maga- og þarmabólga vegna veirusýkingar og þvagfærasýkingar (1,3% hver).

Eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir voru taldar tengjast meðferðinni: garna- og ristilbólga, krampi, ofnæmi, sog (stridor), súrefnisskortur, heyrnarleysi vegna skyntaugakvilla (neurosensory deafness) og sleglatakttrufnanir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfbóðaliðum sem fengu í einum skammti allt að 800 mg voru aukaverkanir sambærilegar og þær sem komu fram við lægri skammta, en þær voru tíðari og alvarlegri. Eftir töku eins 200 mg skammts jókst tíðni aukaverkana (höfuðverkur, roði/hitasteypur, svimi, meltingartruflanir, nefstífla og sjóntruflanir).

Við ofskömmun skal meðhöndla einkenni eftir þörfum. Blóðskilun eykur sennilega ekki úthreinsun lyfsins þar sem síldenafil er í miklum mæli bundið plasmapróteinum og skilst ekki út í þvagi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf við rístruflunum, ATC-flokkur: G04B E03.

Verkunarháttur

Síldenafil er öflugur og sértækur hemill fosfódiesterasa af gerð 5 (PDE5), sem er sértækur fyrir cGMP, og veldur niðurbroti cGMP. Ensímið PDE5 finnst í stinningarvef getnaðarlims og auk þess æðakerfi lungna. Síldenafil eykur þess vegna cGMP og veldur slökun í sléttum vöðvum í lungnaæðum. Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting getur þetta leitt til æðavíkkunar í lungnaæðum og í minna mæli til almennrar æðavíkkunar.

Lyfhrif

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að síldenafil er sértækt fyrir PDE5. Áhrif þess á PDE5 eru meiri en á aðra þekktu fosfódiesterasa. Sértæknin er 10 sinnum meiri en fyrir PDE6, sem hefur áhrif á skynjun ljóss í sjónu (retina). Sértæknin er 80 sinnum meiri en fyrir PDE1 og meira en 700 sinnum fyrir PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Sér í lagi hefur síldenafil meira en 4.000 sinnum sértækari verkun á PDE5 en á PDE3, sem er sú ísómynd fosfódiesterasa, sem er sértæk fyrir cAMP, sem hefur áhrif á stjórnum á samdráttarkrafti hjartans.

Síldenafil hefur væga og tímabundna blóðþrýstingslækkandi verkun sem í flestum tilvikum hefur ekki klíniska þýðingu. Hjá sjúklingum með háþrýsting, sem fengu að staðaldri 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring, var meðaltalslækkun slagbils- og þanbilsþrýstings 9,4 mmHg og 9,1 mmHg talið í sömu röð. Eftir langvarandi notkun 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting komu fram minni áhrif til lækkunar blóðþrýstings (lækkun um 2 mmHg á bæði slagbils- og þanbilsþrýstingi). Ekki kom fram nein lækkun á þanbils- eða slagbilsþrýstingi eftir ráðlagða skammta þ.e. 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring.

Eftir einn skammt af allt að 100 mg síldenafili sáust engar breytingar á hjartarafriti (ECG) hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir langvarandi notkun 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting var ekki greint frá klínískt marktækum breytingum á hjartarafriti.

Í rannsókn á blóðaflfræðilegum (hemodynamic) áhrifum staks 100 mg skammts síldenafils hjá 14 sjúklingum með alvarlegan kransæðasjúkdóm (>70% þrenging í a.m.k. einni kransæð) lækkaði meðaltalshvildarslagsbilsþrýstingur um 7% og -þanbilsþrýstingur um 6%, samanborið við upphafsgildi. Meðallungnaslagbilsþrýstingur lækkaði um 9%. Síldenafil hafði ekki áhrif á afköst hjartans og minnkaði ekki blóðflæði í þrengdum kransæðum.

Væg tímabundin breyting á hæfni til að greina á milli lita (blár/grænn) hefur komið fram hjá nokkrum einstaklingum við mælingar með Farnsworth-Munsell 100 litaprófi 1 klst. eftir inntöku 100 mg skammts, en þó án greinilegra áhrifa 2 klst. eftir töku lyfsins. Talið er að þessi breyting á hæfni til litaskynjunar sé vegna hömlunar á PDE6, sem kemur að skynjun ljóss í sjónu. Síldenafíl hefur engin áhrif á sjónskerpu eða hæfni til greiningar á skilum skugga og ljóss. Í lítilli samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum (n=9) með skráða, snemmkomna aldurstengda hrörnun í augnbotnum (macular degeneration) olli síldenafíl (einn 100 mg skammtur) engum marktækum breytingum í sjónprófum (sjónskerpa, Amsler möskvar, aðgreining lita á götuvatnum, Humphrey sjónsviðsmælir og ljósáreiti (photostress)).

Verkun og öryggi

Verkun hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH)

Slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn við lyfleysu var gerð á 278 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandsvefssjúkdómum og með lungnaslagæðaháþrýsting eftir skurðaðgerð vegna meðfædds hjartagalla. Sjúklingum var slembiraðað í einn af fjórum meðferðarhópum: lyfleysu, síldenafíl 20 mg, síldenafíl 40 mg eða síldenafíl 80 mg, þrisvar á sólarhring. Af 278 slembiröðuðum sjúklingum fengu 277 a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu. Rannsóknarhópurinn samanstóð af 68 (25%) karlmönnum og 209 (75%) konum með meðalaldur 49 ár (á bilinu 18-81 árs) og upphafsgildi eftir 6 mínútna göngupróf var milli 100 og 450 metrar (meðalgildi: 344 metrar). 175 sjúklingar (63%) sem tóku þátt í rannsókninni voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, 84 (30%) voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum og 18 (7%) voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting í kjölfar skurðaðgerðar vegna meðfædds hjartagalla. Flestir sjúklinganna voru samkvæmt flokkun WHO í starfhæfnisflokkum II (107/277, 39%) eða III (160/277, 58%) með meðalupphafsgildi metið út frá gönguprófi, 378 metrar annars vegar og 326 metrar hins vegar; í upphafi voru færri sjúklingar í starfhæfnisflokkum I (1/277, 0,4%) eða IV (9/277, 3%). Sjúklingar með útstreymisþrot <45% eða <0,2 styttingarbrot vinstra slegils voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Síldenafíl (eða lyfleysa) var gefið til viðbótar annarri meðferð sem gat verið blanda af segavarnarlyfjum, dígoxíni, kalsíumgangaloka, þvagræsilyfi eða súrefni. Notkun prostacýklína, prostacýklín hliðstæðra lyfja, endópelín viðtakahemla (endothelin receptor antagonists) var ekki leyfð sem viðbótarmeðferð og heldur ekki uppbótarmeðferð með argíníni. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með bósentani án árangurs voru útilokaðir frá rannsókninni.

Frumendapunktur (the primary efficacy endpoint) var breyting á 6 mínútna gönguvegalegd (6-minute walk distance, 6MWD) eftir 12 vikur, miðað við upphafsgildi. Tölfræðilega marktækur munur á 6MWD kom fram í öllu þremur hópnum sem fengu síldenafíl samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu. Eftir að leiðrétt hefur verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á 6MWD vera 45 metrar ($p < 0,0001$), 46 metrar ($p < 0,0001$) og 50 metrar ($p < 0,0001$) eftir síldenafíl 20 mg, 40 mg og 80 mg skammta þrisvar á sólarhring, talið í sömu röð. Enginn marktækur munur var á áhrifum mismunandi skammta af síldenafíli. Hjá sjúklingum með upphafsgildi 6MWD < 325 m sást aukin verkun af stærri skömmtum (58 metrar hjá þeim sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 65 metrar hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 87 metrar hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring, eftir að gildi höfðu verið leiðrétt með tilliti til gilda hjá þeim sem fengu lyfleysu).

Marktæk aukning á 6MWD kom fram hjá hópnum sem fékk 20 mg, samkvæmt greiningu eftir starfhæfnisflokkun WHO. Eftir að leiðrétt hafði verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á gönguvegalegd vera 49 metrar ($p = 0,0007$) hjá starfhæfnisflokkum II og 45 metrar ($p = 0,0031$) hjá starfhæfnisflokkum III.

Aukning á 6MWD kom greinilega fram eftir 4 vikna meðferð og hélt áfram eftir 8 og 12 vikur. Samræmi var á niðurstöðum hjá ýmsum undirhópum miðað við orsök (lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, eða lungnaslagæðaháþrýsting tengdum bandvefssjúkdómum), starfhæfnisflokkun WHO, kyn, kynþátt, staðsetningu, meðalháþrýstingsgildi í lungnaslagæð (PAP) og mótstöðu í lungnaæðum (pulmonary vascular resistance indices (PVRI)).

Tölfræðilega marktæk lækkun á meðalgildi lungnaslagæðaprýstings og mótstöðu í lungnaæðum (PVR) náðist hjá öllum sjúklingahópum sem fengu síldenafil samanborið við lyfleysu. Meðalgildi lungnaslagæðaprýstings þegar búíð var að leiðrétta fyrir lyfleysu var - 2,7 mmHg ($p=0,04$) hjá þeim sem fengu 20 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring, - 3,0 mmHg ($p=0,01$) hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og - 5,1 mmHg ($p<0,0001$) hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring. Áhrif á PVR þegar búíð var að leiðrétta fyrir lyfleysu voru -178 dyne.sek/cm⁵ ($p=0,0051$) hjá þeim sem fengu 20 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring, -195 dyne.sek/cm⁵ ($p=0,0017$) hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og -320 dyne.sek/cm⁵ ($p<0,0001$) hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring. Hundraðshluta minnkun í PVR (11,2% hjá þeim sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 12,9 % hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 23,3 % hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring) var hlutfallslega meiri en minnkun í viðnámi blóðrásarkerfis líkamans (systemic vascular resistance (SVR)) (7,2% hjá þeim sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 5,9 % hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 14,4 % hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring) eftir 12 vikna meðferð. Áhrif síldenafils á dánartíðni eru óþekkt.

Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk hverja skammtastærð af síldenafili (þ.e. 28% þeirra sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 36% þeirra sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 42% þeirra sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring) sýndi bata um a.m.k. einn WHO starfhæfniflokk eftir 12 vikur, borið saman við þá sem fengu lyfleysu (7 %). Tilsvarandi hlutfallslegar líkur voru 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) og 5,75 ($p<0,0001$).

Niðurstöður rannsókna á langtímalifun hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið lyf áður

Sjúklingum sem tóku þátt í lykilsamanburðarrannsókninni gafst kostur á að taka þátt í opinni langtímaframhaldsrannsókn. Eftir 3 ár fengu 87 % sjúklinganna 80 mg þrisvar á sólarhring. Í lykilsamanburðarrannsókninni fengu alls 207 sjúklingar meðferð með Revatio og var langtímalifun þeirra metin í að minnsta kosti 3 ár. Í þessum hópi var Kaplan-Meier mat á 1 árs lifun 96%, 2 ára lifun 91% og 3 ára lifun 82%. Lifun sjúklinga í starfhæfnisflokki II við upphaf rannsóknarinnar var 99% eftir 1 ár, 91% eftir 2 ár og 84% eftir 3 ár og hjá sjúklingum í starfhæfnisflokki III við upphaf rannsóknarinnar var lifun 94%, eftir 1 ár, 90% eftir 2 ár og 81% eftir 3 ár.

Verkun hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH)(notað samtímis epópróstenóli)

Stýrð slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn við lyfleysu var gerð á 267 sjúklingum með PAH sem voru í meðferð með epópróstenóli í æð. Í PAH sjúklingahópnum voru einnig sjúklingar með PAH af óþekktum orsökum (212/267, 79%) og PAH tengdan bandvefssjúkdómum (55/267, 21%). Flestir sjúklinganna voru samkvæmt flokkun WHO í starfhæfnisflokki II (68/267, 26%) eða III (175/267, 66%), færri sjúklingar voru í flokki I (3/267, 1%) eða IV (16/267, 6%) við upphafsgildi. Starfhæfnisflokkur nokkurra sjúklinga (5/267, 2%), samkvæmt flokkun WHO, var óþekktur. Sjúklingum var af handahófi gefin lyfleysa eða síldenafil (gefið í stöðluðum skömmtum, fyrst 20 mg, síðan 40 mg og loks 80 mg, þrisvar sinnum á sólarhring, að því marki sem það þoldist) gefið samtímis epóprostenóli í æð.

Frumendapunktur (the primary efficacy endpoint) var breyting á 6 mínútna gönguvegalegd eftir 16 vikur, miðað við upphafsgildi. Tölfræðilegur ávinningur var af síldenafil meðferð samanborið við lyfleysu á 6 mínútna gönguvegalegd. Eftir að leiðrétt hefur verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á gönguvegalegd vera 26 metrar eftir gjöf með síldenafili (95% CI: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Áhrif meðferðar með síldenafili var 38,4 metrar hjá sjúklingum sem voru með upphafsgildi gönguvegalegdar ≥ 325 metrar en hjá sjúklingum með upphafsgildi gönguvegalegdar < 325 metrar voru áhrif meðferðar með lyfleysu 2,3 metrar. Áhrif meðferðar hjá sjúklingum með PAH af óþekktum orsökum var 31,1 metrar samanborið við 7,7 metra hjá sjúklingum með PAH tengdan bandvefssjúkdómum. Munurinn á niðurstöðum á milli þessara slembiröðuðu undirhópa gæti stafað af því hversu takmarkað úrtakið var.

Tölfræðilega marktæk lækkun á meðaltals lungnaslagæðaháþrýstingi (mPAP) sást hjá sjúklingum sem fengu síldenafil samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Eftir að leiðrétt hafði verið m.t.t. lyfleysu gaf meðferð með síldenafili að meðaltali -3,9 mmHg (95% CI: -5,7; -2,1) ($p=0,00003$). Tími fram að klínískri versnun var annar endapunktur rannsóknarinnar og var skilgreindur sem tíminn frá

slembiröðun og að fyrsta tilviki klínískrar versnunar (dauða, lungnaígræðslu, upphafi bósentan meðferðar eða klínískrar versnunar sem leiddi til breytinga á epóprostenól meðferð). Meðferð með síldenafili seinkaði marktækt klínískri versnun PAH samanborið við lyfleysu ($p=0,0074$). Klínísk versnun kom fram hjá 23 einstaklingum sem fengu lyfleysu (17,6%) samanborið við 8 einstaklinga sem fengu síldenafil (6,0%).

Langtímagögn um lifun í rannsókninni á notkun samtímis epóprostenóli

Sjúklingar sem hófu þátttöku í rannsókninni á notkun lyfsins til viðbótar meðferð með epóprostenóli voru gjaldgengir til þátttöku í opinni langtíma framhaldsrannsókn. Eftir 3 ár fengu 68 % sjúklinganna 80 mg þrisvar á sólarhring. Alls fengu 134 sjúklingar Revatio í upphaflegu rannsókninni og var fylgst með langtímalifun þeirra að lágmarki í 3 ár. Kaplan-Meier spágildi um lifun í þessu þýði var 92% eftir 1 ár, 81% eftir 2 ár og 74% eftir 3 ár.

Öryggi og verkun hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (við notkun samhliða bósentani)

Slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð á 103 klínískt stöðugum þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting (í WHO starfshæfniflokkum II og III) í meðferð með bósentani sem að lágmarki stóð yfir í þrjá mánuði. Í sjúklingahópnum með lungnaslagæðaháþrýsting voru einnig sjúklingar með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum. Sjúklingum var af handahófi gefin lyfleysa eða síldenafil (20 mg þrisvar á dag) ásamt bósentani (62,5-125 mg tvisvar á dag). Frumendapunkturinn var breyting á 6 mínútna gönguvegalegd eftir 12 vikur, miðað við upphafsgildi. Niðurstöðurnar benda til þess að enginn marktækur munur sé á meðaltalsbreytingu á 6 mínútna gönguvegalegd, miðað við upphafsgildi, milli síldenafils (20 mg þrisvar á dag) og lyfleysu (13,62 m (95% CI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95% CI: -1,78 til 29,95), í þeirri röð).

Mismunur á 6 mínútna gönguvegalegd kom fram hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum. Meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi hjá þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök (67 þátttakendur) voru 26,39 m (95% CI: 10,70 til 42,08) í hópnum sem fékk síldenafil og 11,84 m (95% CI: -8,83 til 32,52) í hópnum sem fékk lyfleysu. Hins vegar voru meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi hjá þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum (36 þátttakendur) -18,32 m (95% CI: -65,66 til 29,02) í hópnum sem fékk síldenafil og 17,50 m (95% CI: -9,41 til 44,41) í hópnum sem fékk lyfleysu.

Á heildina litið voru aukaverkanirnar yfirleitt svipaðar hjá báðum meðferðarhópnum (síldenafil með bósentani annars vegar og hins vegar bósentan eitt sér) og í samræmi við þekkt öryggi síldenafils þegar það er notað í einlyfja meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Börn

Lungnaslagæðaháþrýstingur

Alls voru 234 sjúklingar á aldrinum 1 til 17 ára meðhöndlaðir í slembiraðaðri, tvíblindri fjölsetra rannsókn á skammtastærðum hjá samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu. Sjúklingar (38% karlkyns og 62% kvenkyns) vógu ≥ 8 kg og höfðu lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktum orsökum [33%], eða tengdan meðfæddum hjartagöllum [tenging milli slagæða- og lungnablóðrásar 37%, eftir skurðaðgerð 30%]. Í þessari rannsókn voru 63 af 234 (27 %) sjúklingum yngri en 7 ára (lítill skammtur af síldenafili = 2; miðlungs skammtur = 17; stór skammtur = 28; lyfleysa = 16) og 171 af 234 (73%) sjúklingum voru 7 ára eða eldri (lítill skammtur af síldenafili = 40; miðlungs skammtur = 38; stór skammtur = 49; lyfleysa = 44). Flestir sjúklingar voru í WHO starfshæfnisflokkum I (75/234, 32%) eða II (120/234, 51%) við upphaf rannsókna; færri sjúklingar voru í starfshæfnisflokkum III (35/234, 15%) eða IV (1/234, 0,4%); WHO starfshæfnisflokkur var ekki þekktur fyrir nokkra sjúklinga (3/234, 1,3%).

Sjúklingar höfðu ekki áður fengið sértæka meðferð við lungnaslagæðaháþrýstingi, auk þess sem hvorki notkun prostasýklína, prostasýklín hliðstæðna eða mótverkandi efna fyrir endópelín viðtaka, né argininuppbotar, nítrata, alfa-blokka eða öflugra CYP450 3A4 hemla var leyfð í rannsókninni.

Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að meta verkun 16 vikna langtímameðferðar með síldenafili til inntöku hjá börnum til að bæta áreynslugetu sem mæld var með hjarta-lungna áreynsluprófi (Cardiopulmonary Exercise Test, CPET) hjá þeim sjúklingum sem höfðu nægilegan þroska til að framkvæma prófið, $n = 115$). Auka mælipunktur voru blóðflæðigildi, einkenni, WHO starfshæfnisflokkun, breytingar á annarri meðhöndlun og mat á lífsgæðum.

Sjúklingum var raðað í meðferðarhópa sem fengu einhverja þriggja meðferða með síldenafili, lítinn (10 mg), miðlungs (10-40 mg) eða stóran (20-80 mg) skammt af Revatio þrisvar á dag, eða lyfleysu. Raunskammtar innan hvers hóps fóru eftir líkamsþyngd (sjá kafla 4.8). Hlutfall sjúklinga sem fengu stuðningsmeðferð við upphaf rannsóknar (segavarnarlyf, dígoxín, kalsíumgangablokka, þvagræsilyf og/eða súrefni) var svipað í samanlögðum hópunum sem fengu síldenafil (47,7%) og í hópnum sem fékk lyfleysu (41,7%).

Aðalmælibreytan var hlutfallsleg breyting á hámarks súrefnisupptöku VO_2 frá upphafi rannsóknar til viku 16 í samanlögðum skammtahópnum, mælt með CPET-prófi og leiðrétt með tilliti til lyfleysu (tafla 2). Alls var unnt að meta 106 af 234 (45%) sjúklingum með CPET-prófi, en það voru börn 7 ára og eldri sem höfðu nægilegan þroska til að framkvæma prófið. Hjá börnum yngri en 7 ára (samanlagður fjöldi sem fékk einhverja skammtastærð af síldenafili = 47; fjöldi sem fékk lyfleysu = 16) var eingöngu unnt að meta aðra mælipunkta. Meðaltalsgildi hámarks súrefnisupptöku (VO_2) við upphaf rannsóknarinnar voru sambærileg í öllum hópnum sem fengu síldenafil (17,37 til 18,03 ml/kg/mín), en aðeins hærrí í hópnum sem fékk lyfleysu (20,02 ml/kg/mín). Niðurstöður aðalgreiningarinnar (sameinaðir hópar sem fengu síldenafil bornir saman við hópinn sem fékk lyfleysu) voru ekki tölfræðilega marktækar ($p = 0,056$) (sjá töflu 2). Metinn munur á hópnum sem fékk miðlungs skammt af síldenafili og hópnum sem fékk lyfleysu var 11,33% (95% öryggismörk: 1,72 til 20,94) (sjá töflu 2).

Tafla 2: % Breyting á hámarks VO_2 frá upphafi rannsóknar eftir meðferðarhópum, leiðrétt með tilliti til lyfleysu

Meðferðarhópur	Metinn munur	95% öryggismörk
Lítill skammtur (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Miðlungs skammtur (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Stór skammtur (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Sameinaðir skammtahópar (n=77)	7,71(p = 0,056)	-0,19; 15,60

n=29 í lyfleysuhópnum

Mat var byggt á ANCOVA og leiðrétt með tilliti til skýribreytanna (covariates) hámarks VO_2 við upphaf rannsóknar, uppruna sjúkdóms og líkamsþyngdar

Skammtatengdur ávinningur sást á viðnámsstuðli lungnablóðrásar (pulmonary vascular resistance index, PVRI) og meðalblóðþrýstingi í lungnaslagæð (mean pulmonary arterial pressure, mPAP). Hjá hópnum sem fengu miðlungs og stóra skammta af síldenafili sást lækkun á PVRI miðað við hópinn sem fékk lyfleysu, um 18% (95% öryggismörk: 2% til 32%) hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og um 27% (95% öryggismörk: 14% til 39%) hjá hópnum sem fékk stóra skammta; en munur á hópnum sem fékk litla skammta af síldenafili og hópnum sem fékk lyfleysu var ekki marktækur (2% munur). Breytingar á mPAP frá upphafi rannsóknar, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu, voru -3,5 mmHg (95% öryggismörk: -8,9; 1,9) hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta af síldenafili og -7,3 mmHg (95% öryggismörk: -12,4; -2,1) hjá hópnum sem fékk stóra skammta af síldenafili; munur á hópnum sem fékk litla skammta af síldenafili og hópnum sem fékk lyfleysu var lítill (1,6 mmHg munur). Bati sást á hjartaútfalli (cardiac index) hjá öllum þremur hópnum sem fengu síldenafil borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu, 10% hjá hópnum sem fékk litla skammta, 4% hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og 15% hjá hópnum sem fékk stóra skammta.

Marktækur ávinningur varðandi starfshæfnisflokkun, borið saman við lyfleysu, sást aðeins hjá sjúklingum sem fengu stóra skammta af síldenafili. Hlutfallslegar líkur á ávinningi borið saman við lyfleysu voru 0,6 fyrir hópinn sem fékk litla skammta af síldenafili (95% öryggismörk: 0,18; 2,01), 2,25 fyrir hópinn sem fékk miðlungs skammta (95% öryggismörk: 0,75; 6,69) og 4,52 fyrir hópinn sem fékk stóra skammta (95% öryggismörk: 1,56; 13,10).

Gögn úr langtímaframhaldsrannsókni

Af þeim 234 börnum sem fengu meðferð í skammtímarannsókninni með samanburði við lyfleysu tóku 220 þátt í langtímaframhaldsrannsókninni. Þátttakendum sem höfðu verið í lyfleysuhópnum í skammtímarannsókninni var slembiraðað á ný í meðferð með síldenafili; sjúklingar sem vógu ≤ 20 kg voru settir í hópana sem fengu miðlungs eða stóra skammta (1:1) en sjúklingar sem vógu > 20 kg voru settir í hópana sem fengu litla, miðlungs eða stóra skammta (1:1:1). Af samtals 229 þátttakendum sem fengu síldenafil voru 55 í lágskammtahópnum, 74 í hópnum sem fékk miðlungsskammta og 100 í hópnum sem fékk stóra skammta. Heildartímalengd meðferðar frá upphafi tvíblindu hlutans fyrir einstaka þátttakendur var á bilinu 3 til 3.129 dagar í skammtíma- og langtímarannsóknunum. Miðgildi fyrir lengd meðferðar með síldenafili hjá meðferðarhópnum sem fékk síldenafil var 1.696 dagar (að undanskildum þeim 5 þátttakendum sem fengu lyfleysu í tvíblindu hlutanum og fengu ekki meðferð í langtímaframhaldsrannsókninni).

Kaplan-Meier mat á lifun eftir 3 ár meðal sjúklinga sem vógu > 20 kg við upphaf rannsóknarinnar var 94% hjá hópnum sem fékk litla skammta, 93% hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og 85% hjá hópnum sem fékk stóra skammta; mat á lifun meðal sjúklinga sem vógu ≤ 20 kg við upphaf rannsóknarinnar var 94% hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og 93% hjá hópnum sem fékk stóra skammta (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðan á rannsókninni stóð var tilkynnt um 42 dauðsföll, ýmist meðan á meðferð stóð eða tilkynnt var um þau við eftirfylgni sem viðhöfð var til að fylgjast með afdrifum þátttakenda. 37 dauðsföll höfðu orðið áður en eftirlitsnefnd með rannsókninni lagði til að skammtar væru minnkaðir hjá sjúklingum, vegna greinilegrar fjölgunar dauðsfalla með stækkandi skömmtum af síldenafili. Af þessum 37 dauðsföllum var fjöldinn (%) 5/55 (9,1%) í hópnum sem fékk litla skammta, 10/74 (13,5%) í hópnum sem fékk miðlungs skammta og 22/100 (22%) í hópnum sem fékk stóra skammta af síldenafili. Síðar var tilkynnt um 5 dauðsföll til viðbótar. Dánarorsakir tengdust lungnaslagæðaháþrýstingi. Ekki á að nota stærri skammta en ráðlagt er handa börnum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hámarks VO_2 var metin 1 ári eftir upphaf rannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu. Hjá þeim sjúklingum sem fengu síldenafil og höfðu nægilegan þroska til að framkvæma CPET-prófið hafði hámarks VO_2 ekki versnað frá upphafi síldenafilmeðferðar hjá 59/114 sjúklingum (52%). Ennfremur hafði WHO starfshæfnisflokkun haldist óbreytt eða batnað í mati eftir 1 ár hjá 191 af 229 sjúklingum (83%) sem fengu síldenafil.

Viðvarandi nýburalungnaháþrýstingur

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á tveimur samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu, var gerð hjá 59 nýburum með viðvarandi nýburalungnaháþrýsting (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) eða öndunarbilun með súrefnissskort (hypoxic respiratory failure, HRF) og í hættu á að fá viðvarandi nýburalungnaháþrýsting með súrefnisstuðul (oxygenation index) >15 og <60 . Aðalmarkmiðið var að meta verkun og öryggi við gjöf síldenafils í bláæð til viðbótar við nituroxíð til innöndunar (iNO), borið saman við iNO eingöngu.

Sameiginlegar aðalmælibreytur voru tíðni meðferðarrests, sem skilgreindur var sem þörf fyrir viðbótarmeðferð við viðvarandi nýburalungnaháþrýstingi, þörf fyrir hjarta- og lungnavél (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) eða dauðsfall meðan á rannsókninni stóð; og tími í meðferð með iNO eftir að byrjað var að gefa rannsóknarlyf í æð hjá sjúklingum þar sem ekki varð meðferðarrestur. Munur á tíðni meðferðarrests milli meðferðarhópanna tveggja var ekki tölfræðilega marktækur (27,6% í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og 20,0% í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu). Hjá sjúklingum þar sem ekki varð meðferðarrestur var meðaltímalengd meðferðar með

iNO eftir að byrjað var að gefa rannsóknarlyf í æð sú sama fyrir báða meðferðarhópana, u.þ.b. 4,1 dagar.

Tilkynnt var um aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 22 þáttakendum (75,9%) í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og 19 þáttakendum (63,3%) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu og um alvarlegar aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 7 þáttakendum (24,1%) í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og 2 þáttakendum (6,7%) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um að kæmu fram við meðferðina voru lágþrýstingur (8 þátttakendur [27,6%]), blóðkalíumlækkun (7 þátttakendur [24,1%]), blóðleysi og fráhrarfsheilkenni (4 þátttakendur [13,8%] hvor aukaverkun) og hægsláttur (3 þátttakendur [10,3%]) í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og loftbrjóst (4 þátttakendur [13,3%]), blóðleysi, bjúgur, hækkað gildi gallrauða í blóði, hækkað gildi C-virks próteins í blóði og lágþrýstingur (3 þátttakendur [10,0%] hver aukaverkun) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Síldenafil frásogast hratt. Hámarksblóðþéttni næst innan 30 til 120 mínútna (miðgildi 60 mínútur) eftir inntöku á fastandi maga. Nýting (absolute bioavailability) eftir inntöku er að meðaltali 41% (frá 25-63%). Við inntöku síldenafils skammta þrisvar á sólarhring jókst AUC og C_{max} í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 20-40 mg. Eftir inntöku á 80 mg skömmtum þrisvar á sólarhring kom fram meiri aukning í plasmastyrk síldenafils en í hlutfalli við skammta. Aðgengi (bioavailability) síldenafils hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring, var að meðaltali 43% hærra (90% CI: 27%-60%) samanborið við lægri skammtana.

Þegar síldenafil er tekið inn samtímis mat dregur úr frásogshraða þannig að T_{max} næst að meðaltali um 60 mínútum síðar og C_{max} lækkar að meðaltali um 29%, en umfang frásogs (frásogað magn) minnkaði ekki marktækt (AUC minnkaði um 11%).

Dreifing

Dreifingarrúmmál (V_{ss}) síldenafils við stöðuga þéttni er að meðaltali 105 l, sem bendir til þess að efnið dreifist út í vefi. Eftir inntöku á 20 mg þrisvar á sólarhring er meðaltalshámarksþéttni síldenafils í plasma við jafnvægi um 113 ng/ml. Síldenafil og aðalumbrotsefni þess, sem finnst í blóði N-desmetýlsíldenafil, eru um það bil 96% bundin við plasmaprótein. Próteinbinding er óháð heildarþéttni efnanna.

Umbrot

Síldenafil umbrotnar aðallega fyrir tilstilli ísóensímanna CYP3A4 (aðalumbrot) og CYP2C9 (í minna mæli) í frymisneti í lifrar. Aðalumbrotsefnið í blóði myndast við N-desmetýleringu síldenafils. Þetta umbrotsefni er álíka fosfódiesterasa sértækt og síldenafil og verkun þess *in vitro* gagnvart PDE5 er um 50% af verkun síldenafils. N-desmetýl umbrotsefnið umbrotnar enn frekar og er helmingunartími þess þá um 4 klst. Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH) er plasmáþéttni N-desmetýl umbrotsefnisins um það bil 72% af plasmáþéttni síldenafils eftir 20 mg skammta þrisvar á sólarhring (sem þýðir að umbrotaefni leggi til 36% af lyfhrifum síldenafils). Eftirfylgjandi áhrif á verkun er óþekkt.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun síldenafils er 41 l/klst. og helmingunartíminn er 3-5 klst. Eftir inntöku síldenafils eða gjöf þess í æð skilst það út sem umbrotsefni, einkum með hægðum (um 80% af gefnum skammti eftir inntöku) og í minna mæli með þvagi (um 13% af gefnum skammti eftir inntöku).

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum (65 ára og eldri) kom í ljós að úthreinsun síldenafils er lægri, þannig að blóðþéttni síldenafils og hins virka N-desmetýl umbrotsefnis var um það bil 90%

hærrí en hjá yngri heilbrigðum sjálfboðaliðum (18-45 ára). Vegna mismunandi próteinbindingar hjá mismunandi aldurshópum var hliðstæð aukning á þéttni óbundins síldenafils í blóði um 40%.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með vægt- til meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun = 30-80 ml/mín.) breyttust lyfjahvörf ekki eftir inntöku 50 mg skammts í eitt skipti. Hjá sjálfboðaliðum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.) minnkaði úthreinsun síldenafils og leiddi til meðaltals hækkunar á AUC og C_{max} um 100% og 88% miðað við sjálfboðaliða í sama aldurshópi og með eðlilega nýrnastarfsemi. Auk þessa hækkðu AUC og C_{max} -gildi N-desmetýl umbrotsefnisins marktækt, eða um 200% og 79% talið í sömu röð.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með væga- til meðalsvæsna skorpulifur (Child-Pugh A og B) minnkaði úthreinsun síldenafils sem leiddi til aukningar á AUC (85%) og C_{max} (47%) samanborið við sjálfboðaliða í sama aldurshópi án skertrar lifrarstarfsemi. Auk þess hækkðu gildi AUC og C_{max} fyrir N-desmethyl umbrotsefnið umtalsvert eða um 154% og 87% talið í sömu röð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf síldenafils hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjahvörf hjá sjúklingabýðinu

Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting reyndist meðaltals blóðþéttni við jafnvægi vera 20-50% meiri en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir 20-80 mg skammta þrisvar sinnum á sólarhring. Samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða varð tvöföldun á C_{min} . Þetta bendir til þess að úthreinsun sé minni og/eða aðgengi eftir inntöku síldenafils sé meira hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Börn

Greining á lyfjahvörfum síldenafils hjá sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á lyfinu hjá börnum sýndi að hjá börnum hefur líkamsþyngd forspárgildi varðandi útsetningu fyrir lyfinu. Helmingunartími síldenafils í plasma var metinn á bilinu 4,2 til 4,4 klukkustundir fyrir sjúklinga með líkamsþyngd á bilinu 10 til 70 kg og kom enginn munur í ljós sem talinn var geta haft klíníska þýðingu. C_{max} eftir stakan 20 mg skammt af síldenafili til inntöku var metið sem 49 ng/ml hjá 70 kg sjúklingum, 104 ng/ml hjá 20 kg sjúklingum og 165 ng/ml hjá 10 kg sjúklingum. C_{max} eftir stakan 10 mg skammt af síldenafili til inntöku var metið sem 24 ng/ml hjá 70 kg sjúklingum, 53 ng/ml hjá 20 kg sjúklingum og 85 ng/ml hjá 10 kg sjúklingum. T_{max} var metið sem u.þ.b. 1 klukkustund og var nánast óháð líkamsþyngd.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á æxlun og þroskun.

Hjá rottuungum sem fengu fyrir og eftir fæðingu 60 mg/kg síldenafils kom fram minni fæðingarþyngd, minni þyngd á fyrsta degi og minnkaðar lífslíkur á fjórða degi eftir skammta sem gefa um það bil fimmtíufalda útsetningu (exposure) miðað við 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring handa mönnum. Áhrif í forklínískum rannsóknum komu fram eftir skammta sem eru langt fyrir ofan hámarksskammta handa mönnum, hefur þetta litla þýðingu fyrir klíníska notkun hjá mönnum.

Engar aukaverkanir, sem ekki sáust einnig í klínískum rannsóknum en gætu haft þýðingu fyrir klíníska notkun, komu fram hjá dýrum sem fengu lyfið í skömmtum sem samsvara klínískri notkun þess.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi
Kalsíumhýdrógenfosfat (vatnsfrítt)
Kroskarmellósunatríum
Magnesíumsterat

Filmuhúð:

Hýprómellósi
Títandíoxíð (E171)
Mjólkursykureinhýdrat
Glyceróltriacetat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/ál þynnuspjöld með 90 töflum.
90 töflur í hverri öskju.
90 x 1 tafla í PVC/ál rifgataðri stakskammtaþynnu.

PVC/ál þynnuspjöld með 300 töflum.
300 töflur í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. október 2005.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. september 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á: <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Revatio 0,8 mg/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur 0,8 mg síldenafil (sem sítrat). Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 12,5 ml af lausn (10 mg síldenafil sem sítrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Revatio stungulyf, lausn er ætlað til meðferðar handa fullorðnum sjúklingum (≥ 18 ára) með lungnaslagæðaháþrýsting sem þegar taka Revatio til inntöku og geta tímabundið ekki tekið inn lyf, en eru annars klínískt og blóðaflsfræðilega stöðugir.

Revatio (til inntöku) er ætlað sem meðferð til að bæta áreynslugetu hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem er samkvæmt flokkun WHO af starfhæfnisflokki II og III. Sýnt hefur verið fram á árangur hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök (primary pulmonary hypertension) og lungnaslagæðaháþrýsting í tengslum við bandvefssjúkdóma.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð lungnaslagæðaháþrýstings. Ef klínísk merki versnunar koma fram þrátt fyrir Revatio meðferð á að hugleiða önnur meðferðarúrræði.

Revatio stungulyf, lausn skal gefa sjúklingum sem þegar hafa fengið Revatio til inntöku, í staðinn fyrir töflur, þegar þeir geta einhverra hluta vegna ekki tekið inn Revatio tímabundið.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun stærri skammta en 12,5 ml (10 mg) þrisvar á sólarhring.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er 10 mg (samsvarar 12,5 ml) þrisvar sinnum á sólarhring, gefið sem inndæling (bolus) í bláæð (sjá kafla 6.6).

Áætlað er að 10 mg skammtur af Revatio stungulyfi, lausn gefi sambærilega útsetningu fyrir síldenafili og N-desmetýl umbrotsefni þess og sambærileg lyfjafræðileg áhrif og þegar 20 mg skammtur er tekinn inn.

Sjúklingar sem nota önnur lyf

Almennt á eingöngu að breyta skömmtum að undangengnu nákvæmu mati á kostum umfram áhættu. Við gjöf síldenafils hjá sjúklingum sem þegar taka CYP3A4 hemla svo sem erýtrómýsín eða sakvínavír skal íhuga hvort minnka eigi skammta í 10 mg tvisvar á sólarhring. Mælt er með að minnka skammta í 10 mg einu sinni á sólarhring ef síldenafil er gefið samtímis kröftugri CYP3A4 hemlum

eins og klaritromýcíní, telitromýcíní og nefazódóni. Sjá kafla 4.3 varðandi notkun síldenafils samtímis öflugustu CYP3A4 hemlum. Hugsanlega þarf að breyta skömmtum síldenafils ef það er gefið samtímis CYP3A4 hvötum (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥65 ára)

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá öldruðum. Klínískur árangur metinn eftir 6 mínútna göngupróf getur verið minni hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er þörf á að breyta upphafsskömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar með talið alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.). Ef meðferðin þolist ekki vel þarf að meta kosti umfram áhættu og hugleiða hvort minnka þurfi skammta í 20 mg tvisvar á sólarhring.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta upphafsskömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B). Ef meðferðin þolist ekki vel þarf að meta kosti umfram áhættu og hugleiða hvort minnka þurfi skammta í 10 mg tvisvar á sólarhring.

Ekki á að gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) Revatio (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki er mælt með notkun Revatio stungulyfs fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun. Ekki skal nota síldenafil utan samþykktra ábendinga lyfsins hjá nýburum með viðverandi nýburalungnaháþrýsting þar sem áhættan vegur þyngra en ávinningurinn (sjá kafla 5.1).

Þegar meðferð er hætt

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að ekki sé samhengi milli endurkomu lungnaslagæðaháþrýstings og þess að Revatio meðferð til inntöku er hætt skyndilega. Til að komast hjá hugsanlegri skyndilegri versnun þegar meðferð er hætt er mælt með því að minnka skammta smám saman. Mælt er með auknu eftirliti á þessu tímabili.

Lyfjagjöf

Revatio stungulyf, lausn er gefið sem stök inndæling (bolus) í bláæð. Sjá notkunarleiðbeiningar í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samtímis gjöf efna sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð (svo sem amýlnítrít) eða hvers konar nítrata vegna lágþrýstingsáhrifa nítrata (sjá kafla 5.1).

Ekki má gefa PDE5 hemla að meðtöldu síldenafili samhliða guanýlatsýklasa-örvum (e. guanylate cyclase stimulators), svo sem riokígúati, þar sem það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

Samtímis notkun kröftugustu CYP3A4 hemlanna (t.d. ketakónazól, ítrakonazól, rítrónavír) (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem hafa tapað sjón á öðru auga vegna framlægs sjónaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), hvort sem það er talið tengjast notkun hemla fosfódíesterasa af gerð 5 (PDE5 hemla) eða ekki (sjá kafla 4.4).

Öryggi síldenafils hefur ekki verið rannsakað hjá eftirtöldum sjúklingahópum og því mega þeir ekki nota lyfið:

Sjúklingar með alvarlega lifrabilun,

Nýlegt heilablóðfall eða hjartadrep,

Sjúklingar með alvarlegan lágþrýsting (blóðþrýstingur <90/50 mmHg) í byrjun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi gjöf síldenafils í bláæð hjá sjúklingum sem eru klínískt eða blóðaflsfræðilega óstöðugir. Þess vegna er notkun lyfsins ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi.

Verkun Revatio hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlegan lungnaslagæðaháþrýsting (starfhæfnisflokkur IV). Ef klínísk einkenni versna á að hugleiða meðferðir sem mælt er með þegar sjúkdómurinn er kominn á hátt stig (t.d. epoprostenol) (sjá kafla 4.2).

Kostir síldenafils meðferðar umfram áhættu (benefit-risk balance) hafa ekki verið metnir hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem talinn er vera í WHO starfhæfnisflokki I.

Rannsóknir á síldenafili hafa verið gerðar hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, tengdan bandvefssjúkdómum og tengdan meðfæddum hjartagöllum (sjá kafla 5.1). Ekki er mælt með notkun síldenafils við aðrar gerðir lungnaslagæðaháþrýstings.

Sjónufreknur

Öryggi síldenafils hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með þekkta arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónu eins og sjónufreknur (retinitis pigmentosa) (lítill hluti þessara sjúklinga er með arfgengan sjúkdóm í fosfódiesterasa) og þess vegna er notkun þess ekki ráðlögð.

Æðavíkkandi áhrif

Þegar síldenafili er ávísað á lækni á að íhuga vandlega hvort sjúklingar með ákveðna undirliggjandi sjúkdóma gætu fengið aukaverkanir vegna hinna mildu til meðalvægu æðaútvíkkandi eiginleika síldenafils, t.d. sjúklingar með lágþrýsting, vökvatap (fluid depletion), alvarlega útstreymishindrun í vinstri slegli eða truflun í ósjálfráða taugakerfinu (sjá kafla 4.4).

Áhættuþættir hjarta- og æðasjúkdóma

Eftir markaðssetningu hefur, í tengslum við tímabundna notkun síldenafils við rístruflunum, verið greint frá alvarlegum hjarta- og æðaáfallum, þar á meðal kransæðastíflu, hvikulli hjartaöng (unstable angina), skyndilegum hjartadauða, sleglatakttruflunum, heilablæðingu, skammvinnum heilaeinkennum vegna blóðþurrðar (transient ischemic attack), háþrýstingi og lágþrýstingi. Flestir þessara sjúklinga, en þó ekki allir, voru fyrir í hættu á að fá hjarta- eða æðaáfall. Mörg þeirra tilvika sem greint var frá áttu sér stað meðan á samförum stóð eða fljótlega að þeim loknum og nokkur tilvikanna áttu sér stað skömmu eftir inntöku síldenafils án þess að kynferðisleg örvun ætti sér stað. Ekki er unnt að kveða upp úr um það hvort þessi atvik tengjast þessum þáttum beint eða öðrum þáttum.

Standpína

Gæta skal varúðar við notkun síldenafils hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (t.d. vinkilbeygðan lim, bandvefshersli í getnaðarlim (cavernous fibrosis) eða Peyronies-sjúkdóm) og hjá sjúklingum sem haldnir eru sjúkdómum sem geta valdið standpínu (t.d. sigðkornablóðleysi, mergæxli (multiple myeloma) eða hvítblæði).

Eftir markaðssetningu síldenafils hefur verið greint frá langvarandi stinngu getnaðarlims og standpínu. Sjúklingar skulu leita læknishjálpar án tafar ef stinning varir lengur en 4 klukkustundir. Ef standpínan er ekki meðhöndluð strax getur það leitt til vefjaskemmda í getnaðarlimi og varanlegs getuleysis (sjá kafla 4.8).

Æðaprengingakreppa hjá sjúklingum með sigðkornablóðleysi

Ekki má nota síldenafil hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting af völdum sigðkornablóðleysis (sickle cell anaemia). Í klínískri rannsókn var tilkynnt oftast um æðaprengingakreppu (vaso-occlusive crisis) sem þarfnadist sjúkrahúsinnlagnar hjá sjúklingum sem fengu Revatio en hjá þeim sem fengu lyfleysu og leiddi það til þess að rannsókninni var hætt fyrr en áætlað var.

Sjónkvillar

Greint hefur verið frá tilvikum um sjónskerðingu í tengslum við notkun síldenafils og annarra PDE5 hemla (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá framlægum sjónaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy ((NAION)), sjaldgæfur kvilli, bæði einstökum tilvikum og í áhorfsrannsókn, í tengslum við notkun síldenafils og annarra PDE5 hemla (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á sjúklingum að hætta töku Revatio og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu (sjá kafla 4.3).

Alfa-blokkar

Gæta skal varúðar þegar síldenafil er gefið sjúklingum sem nota alfa-blokka þar sem samtímis notkun þessara lyfja getur valdið lágþrýstingi hjá viðkvæmum einstaklingum (sjá kafla 4.5). Til að draga úr líkum á réttstöðuþrýstingsfalli eiga sjúklingar sem nota alfa-blokka að vera í jafnvægi hvað blóðþrýsting varðar áður en meðferð með síldenafili hefst. Læknir á að ráðleggja sjúklingum hvernig eigi að bregðast við einkennum réttstöðuþrýstingsfalls.

Blæðingasjúkdómar

Rannsóknir *in vitro* benda til þess, að síldenafil auki verkun nítróprússíðs gegn samloðun blóðflagna í mönnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við notkun síldenafils hjá sjúklingum með blæðingasjúkdóma eða virkt ætissár. Síldenafil skal því aðeins gefið þessum sjúklingum eftir ítarlegt mat á kostum þess gegn áhættu.

K-vítamín antagónistar

Vera má að sjúklingar með lungnaslagæðaháþrýsting séu í aukinni blæðingarhættu ef síldenafil er gefið þeim sem þegar nota K-vítamín antagónista, sérstaklega sjúklingar sem eru með lungnaslagæðaháþrýsting af völdum bandvefssjúkdóms.

Þrengsli í lungnabláæðum

Engar niðurstöður eru fyrirliggjandi um síldenafil hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdum þrengslum í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease). Hins vegar hefur verið greint frá lífshættulegum lungnabjúg eftir notkun æðavíkkandi lyfja (aðallega prostacýklín) hjá þessum sjúklingum. Ef merki um lungnabjúg koma fram, þegar síldenafil er gefið sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, á að athuga hvort um sé að ræða þrengsli í lungnabláæðum.

Notkun síldenafils með bósentani

Ekki hefur að fullu verið sýnt fram á verkun síldenafils hjá sjúklingum sem þegar eru á bósentan meðferð (sjá kafla 4.5 og 5.1)

Samtímis notkun með öðrum PDE5 hemlum

Öryggi og verkun síldenafils þegar það er gefið samtímis öðrum PDE5 hemlum, þ.á m. Viagra, hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýstingi. Samtímis meðferð er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gerðar hafa verið rannsóknir á milliverkunum hjá heilbrigðum fullorðnum karlmönnum, nema annað sé sérstaklega tekið fram, með síldenafil til inntöku. Niðurstöður þeirra rannsókna eiga einnig við hjá öðrum sjúklingahópum og íkomuleiðum.

Áhrif annarra lyfja á síldenafil sem gefið er í bláæð

Ályktanir sem byggðar eru á lyfjahvarfamódeli benda til að milliverkanir lyfja við CYP3A4 hemla ættu að vera minni en koma fram eftir gjöf síldenafils til inntöku. Gert er ráð fyrir að umfang

milliverkana fyrir síldenafíl gefið í bláæð sé minna þar sem milliverkanir eftir inntöku eru a.m.k. að hluta til vegna áhrifa á umbrot við fyrstu umferð um lifur.

Áhrif annarra lyfja á síldenafíl til inntöku

In vitro rannsóknir

Umbrot síldenafíls verða fyrst og fremst fyrir áhrif cýtókróm P450 (CYP) ísóensímanna 3A4 (að mestu leyti) og 2C9 (í minna mæli). Því geta hemlar þessara ísóensíma dregið úr úthreinsun síldenafíls og hvatar þeirra aukið úthreinsun síldenafíls. Sjá skammtaráðleggingar í köflum 4.2 og 4.3.

In vivo rannsóknir

Lagt hefur verið mat á samtímis gjöf síldenafíls til inntöku og epoprostenóls gefið í bláæð (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Verkun og öryggi síldenafíls samtímis öðrum lyfjum til meðferðar á lungnaslagæðaháþrýstingi (t.d. ambrísentan, ílóprost) hafa ekki verið rannsökuð með klínískum samanburðarrannsóknum. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samtímis.

Öryggi og verkun síldenafíls þegar það er gefið samtímis öðrum PDE5 hemlum hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.4).

Mat á lyfjahvörfum hjá mönnum, sem byggt er á gögnum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, bendir til þess að úthreinsun síldenafíls minnki og/eða aðgengi eftir inntöku aukist ef CYP3A4 hvarfefni eða CYP3A4 hvarfefni og beta-blokkar eru gefnir samtímis. Þetta voru einu þættirnir sem höfðu tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf síldenafíls við inntöku hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting. Útsetning fyrir síldenafíli hjá sjúklingum sem fengu einnig CYP3A4 hvarfefni og CYP3A4 hvarfefni ásamt beta-blokkum var 43% og 66% meiri, talið í sömu röð, en hjá sjúklingum sem ekki tóku þessi lyf samtímis síldenafíli. Útsetning fyrir síldenafíli reyndist fimm sinnum meiri eftir inntöku 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring samanborið við útsetningu eftir inntöku 20 mg þrisvar á sólarhring. Þetta þéttibil er í samræmi við aukna útsetningu fyrir síldenafíli sem kom fram í sérstökum rannsóknum á milliverkunum CYP3A4 hemla (nema mjög kröftugustu CYP3A4 hemlanna eins og ketókónazól, ítrakónazól, rítónavír).

CYP3A4 hvatar virðast hafa talsverð áhrif á lyfjahvörf síldenafíls til inntöku hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting og var það staðfest með *in-vivo* rannsókn á milliverkunum við bósentan sem er CYP3A4 hvati.

Samtímis inntaka bósentans (meðalkröftugur hvati CYP3A4, CYP2C9 og hugsanlega CYP2C19) 125 mg tvisvar sinnum á sólarhring og inntaka 80 mg síldenafíls þrisvar sinnum á sólarhring (við stöðuga blóðþéttni) gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum í 6 sólarhringa leiddi til 63% minnkunar á AUC síldenafíls. Þýðisgreining á gögnum um lyfjahvörf síldenafíls hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting úr klínískum rannsóknum, þ.m.t. 12 vikna rannsókn til að meta öryggi og verkun síldenafíls til inntöku þegar 20 mg skammtar voru gefnir þrisvar á dag til viðbótar við stöðugan skammt af bósentani (62,5 mg – 125 mg tvisvar á dag), benti til minnkaðrar útsetningar fyrir síldenafíli þegar það var gefið samhliða bósentani, sem er svipað og kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Fylgjast þarf nákvæmlega með verkun síldenafíls hjá sjúklingum sem nota samtímis kröftuga CYP3A4 hvata, svo sem karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital, jóhannesarjurt og rifampicín.

Við samtímis gjöf HIV próteasahemilsins rítónavírs, sem er mjög öflugur P450 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og inntöku eins skammts síldenafíls (100 mg) varð 300% (ferföld) hækkun á C_{max} síldenafíls og 1.000% (ellefuföld) hækkun á AUC síldenafíls í blóði. Eftir 24 klst. voru blóðgildi síldenafíls enn u.þ.b. 200 ng/ml, en þegar síldenafíl var gefið eitt sér voru blóðgildi þess u.þ.b. 5 ng/ml. Þetta er í samræmi við þá umtalsverðu verkun sem rítónavír hefur á fjöldann allan af P450 ensímhvarfefnum. Með hliðsjón af niðurstöðum úr þessum

lyfjahvarfarannsóknur er ekki mælt með samtímis notkun síldenafils og rítónavírs hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.3).

Við samtímis gjöf HIV próteasahemilsins sakvínavírs, sem er CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (1.200 mg þrisvar sinnum á sólarhring) og inntöku eins skammts síldenafils (100 mg) varð 140% hækkun á C_{max} síldenafils og 210% hækkun á AUC síldenafils í blóði. Síldenafil hafði engin áhrif á lyfjahvörf sakvínavírs. Sjá skammtaráðleggingar í kafla 4.2.

Eftir inntöku eins 100 mg skammts af síldenafili með erytrómýsín, sem er miðlungi öflugur CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 5 daga) varð 182% hækkun á útsetningu fyrir síldenafili (AUC). Sjá skammtaráðleggingar í kafla 4.2. Hjá heilbrigðum körlum, sem voru sjálfboðaliðar, komu engar vísbendingar í ljós um að azitrómýsín (500 mg daglega í þrjú daga) hefði áhrif á AUC, C_{max} , t_{max} , útskilnaðarhraðastuðul né heldur í kjölfar þess á helmingunartíma síldenafils til inntöku eða þess umbrotsefnis, sem mest er af í blóði. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli címetidín (800 mg), sem er cýtókróm P450 hemill og ósértækur hvað varðar CYP3A4, 56% aukningu á blóðþéttni síldenafils þegar það var gefið samtímis síldenafili til inntöku (50 mg). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.

Gert er ráð fyrir að kröftugustu hemlar CYP3A4, svo sem ketókónazól og itrakónazól muni hafa sömu áhrif og rítónavír (sjá kafla 4.3). Gert er ráð fyrir að hemlar CYP3A4 eins og klaritrómýsín, telitrómýsín og nefazódón hafi áhrif sem eru mitt á milli áhrifa rítónavírs og CYP3A4 hemla eins og sakvínavírs eða erytrómýsíns, búist er við sjöfaldri aukningu á útsetningu. Þess vegna er mælt með að breyta skömmtum við samtímis notkun CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.2).

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting benda til þess að samtímis notkun beta-blokka og CYP3A4 hvarfefna geti valdið viðbótaraukningu á útsetningu fyrir síldenafili til inntöku samanborið við gjöf CYP3A4 hvarfefnis eingöngu.

Greipaldinsafi er vægur hemill á CYP3A4 umbrot í þarmavegg og getur valdið lítills háttar aukningu á blóðþéttni síldenafils til inntöku. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum, en ekki er ráðlagt að neyta greipaldinsafa samtímis notkun síldenafils.

Taka eins skammts af sýrubindandi lyfi (magnesiumhýdroxíð/álhýdroxíð) hafði ekki áhrif á aðgengi síldenafils til inntöku.

Samtímis notkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinyloestradiol 30 míkrog og levonorgestrel 150 míkrog) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf síldenafils til inntöku.

Nicoarandil er blanda kalsíumgangaopnara og nítrata. Vegna nítrat innihaldsins getur það haft alvarlegar milliverkanir við síldenafil (sjá kafla 4.3).

Áhrif síldenafils til inntöku á önnur lyf

In vitro rannsóknir

Síldenafil hefur væga hamlandi verkun á cýtókróm P450 ísóensím 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150$ míkrogM).

Engin gögn eru fyrirbyggjandi um milliverkanir síldenafils og ósértækra fosfódíesterasa hemla eins og teófýllíns eða dípýrídamóls.

In vivo rannsóknir

Engar marktækar milliverkanir komu fram þegar síldenafil (50 mg) til inntöku var notað samtímis tolbutamíði (250 mg) eða warfaríni (40 mg) sem eru CYP2C9 hvarfefni.

Síldenafil til inntöku hafði ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir atorvastatíni (AUC jókst um 11%) sem bendir til þess að síldenafil hafi ekki klínísk mikilvæg áhrif á CYP3A4.

Engar milliverkanir komu fram milli síldenafils (stakur 100 mg skammtur til inntöku) og akenókúmaróls.

Sildenafil til inntöku (50 mg) jók ekki lengdan blæðingartíma af völdum asetýlsalisýlsýru (150 mg).

Sildenafil til inntöku (50 mg) jók ekki blóðþrýstingslækkandi áhrif alkóhóls hjá heilbrigðum einstaklingum, þegar C_{max} alkóhóls í blóði var að meðaltali 80 mg/dl.

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók inntaka síldenafils við stöðuga blóðþéttni (80 mg þrisvar sinnum á sólarhring) AUC bósentans (125 mg tvisvar sinnum á sólarhring) um 50%. Þýðisgreining á gögnum úr rannsókn á fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting í bakgrunnsmeðferð með bósentani (62,5 mg - 125 mg tvisvar á dag) benti til aukningar á AUC bósentans (20% (95% CI: 9,8 – 30,8) við samhliða gjöf síldenafils við jafnvægi (20 mg þrisvar á dag), sem er minni breyting en kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar þeir fengu samhliða 80 mg skammt af síldenafili þrisvar á dag (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Í sérstakri rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með háþrýsting sem fengu sildenafil til inntöku (100 mg) gefið samtímis amlóðipíni, kom fram 8 mmHg viðbótar lækkun á slagbilsþrýstingi í útafliggjandi stöðu. Samsvarandi viðbótarlækkun á þanbilsþrýstingi var 7 mmHg. Þessi áhrif á blóðþrýsting eru svipuð og þegar eingöngu sildenafil var gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Sildenafil til inntöku (25 mg, 50 mg eða 100 mg) var í þremur sértækum lyfjamilliverkanarannsóknum, notað samtímis alfa-blokkanum doxazósíni (4 mg eða 8 mg) hjá sjúklingum með góðkynja stækkun blöðruhálskirtils sem voru í stöðugu ástandi á doxazósín meðferð. Hjá þessu þýði kom fram meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í láréttri stöðu 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg og meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í uppréttri stöðu 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg talið í sömu röð. Þegar sjúklingum í stöðugu ástandi var gefið sildenafil og doxazósín samtímis, greindu einstaka sjúklingar frá einkennum réttstöðuþrýstingsfalls, þar með talið sundl og yfirliðstilfinningu en ekki yfirlið. Samtímis notkun síldenafils hjá sjúklingum sem nota alfa-blokka getur valdið einkennum lágþrýstings hjá viðkvæmum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

Sildenafil (100 mg, stakur skammtur til inntöku) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf HIV próteasa hemilsins sakvínavírs sem er CYP3A4 ensímhvarfefni.

Í samræmi við þekktu verkun síldenafils á köfnunarefnisoxíð/cGMP-ferilinn (sjá kafla 5.1) hefur verið sýnt fram á, að sildenafil eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Samtímis notkun efna sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð eða nítrata, á hvaða formi sem er, er því frábending (sjá kafla 4.3).

Riokígúat

Í forklínískum rannsóknum hafa komið fram viðbótar blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5 hemlar eru notaðir samhliða riokígúati. Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að riokígúat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5 hemla. Engar vísbendingar komu fram sem bentu til að samhliða notkun lyfjanna hefði gagnleg klínísk áhrif hjá rannsóknarþýðinu. Ekki má nota riokígúat ásamt PDE5 hemlum, að meðtöldu síldenafili (sjá kafla 4.3).

Sildenafil til inntöku hafði engin marktæk klínísk áhrif á blóðþéttni getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinylestradiol 30 míkrog og levonorgestrel 150 míkrog).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri og getnaðarvarnir karla og kvenna

Vegna þess að ekki liggja fyrir upplýsingar um verkun Revatio hjá þunguðum konum er ekki mælt með notkun lyfsins hjá konum á barneignaraldri nema notaðar séu viðeigandi getnaðarvarnir.

Meðganga

Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun síldenafils hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á þroska afkvæmis (sjá kafla 5.3).

Þar sem upplýsingar eru ekki fyrirbyggjandi ætti ekki að nota Revatio á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki liggja fyrir nægilegar og vel skipulagðar rannsóknir hjá konum með barn á brjósti. Gögn frá einni konu með barn á brjósti benda til þess að síldenafíl og virkt umbrotsefni þess, N-desmetýlsíldenafíl, skiljist út í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um aukaverkanir hjá börnum sem eru á brjósti, en ekki er gert ráð fyrir að það magn sem er innbyrt valdi neinum aukaverkunum. Þeir sem ávísa lyfinu skulu meta vandlega klíniska þörf móður fyrir síldenafíl og hugsanlegar aukaverkanir á barn sem er á brjósti.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar úr hefðbundnum rannsóknum á frjósemi hafa ekki leitt í ljós neina hættu fyrir menn (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Revatio hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þar sem skýrt hefur verið frá sundli og breytingu á sjón í klínískum rannsóknum á síldenafíli eiga sjúklingar að ganga úr skugga um hvaða áhrif Revatio hefur á þá áður en þeir aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem komið hafa fram eftir notkun Revatio í bláæð eru sambærilegar þeim sem komið hafa fram eftir notkun Revatio til inntöku. Öryggisupplýsingar um Revatio til inntöku eru notaðar til stuðnings upplýsingum um Revatio stungulyf þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Revatio stungulyfs og þar sem lyfjahvarfamódel sýna að 20 mg til inntöku og 10 mg í bláæð gefa sambærilega plasmaútsetningu.

Gjöf í bláæð

Áætlað er að 10 mg skammtur af Revatio stungulyfi, lausn gefi sambærilega heildarútsetningu fyrir fríu síldenafíli og N-desmetýl umbrotsefni þess og sambærileg samanlögð lyfjafræðileg áhrif þessara efna og þegar 20 mg skammtur er tekinn inn.

Rannsókn A1481262 var opin stakskammta rannsókn sem gerð var á einum stað til að ákvarða öryggi, þolanleika og lyfjahvörf eftir stakan skammt (10 mg) síldenafils í bláæð sem gefinn var sem inndæling (bolus) hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem þegar voru á meðferð með og voru stöðugir á Revatio 20 mg til inntöku þrisvar á sólarhring.

Samtals 10 einstaklingar með lungnaslagæðaháþrýsting tóku þátt og luku rannsókninni. Meðaltalsbreytingar á stöðubundnum slagbils- og þanþrýstingi voru litlar (< 10 mmHg) og fóru aftur að upphafsgildi á innan við tveimur klukkustundum. Engin einkenni lágþrýstings komu fram í tengslum við þessar breytingar. Meðaltalsbreytingar á hjartsláttarhraða höfðu ekki klíniska þýðingu. Tveir einstaklingar fengu samtals 3 aukaverkanir (roða, vindgang og hitaroða). Ein alvarleg aukaverkun kom fram hjá einstaklingi með alvarlegan blóðþurrðar hjartakvilla sem fékk sleglatif og lést 6 dögum eftir að hann fékk rannsóknarlyfið. Tilfellið var talið óháð rannsóknarlyfinu.

Til inntöku

Í lykilsamanburðarrannsóknum við lyfleysu var 207 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting slembiraðað í hópa sem fengu Revatio í skömmtunum 20 mg, 40 mg eða 80 mg þrisvar á sólarhring og 70 sjúklingum var slembiraðað í hóp sem fékk lyfleysu. Meðferðartími var 12 vikur. Heildarhlutfall

sjúklinga sem hættu þátttöku í rannsókninni var 2,9% í hópnum sem fékk 20 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring, 3,0% í hópnum sem fékk 40 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring og 8,5% í hópnum sem fékk 80 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring, borið saman við 2,9% í hópnum sem fékk lyfleysu. Af þeim 277 sjúklingum sem fengu meðferð í lykilrannsókninni héldu 259 áfram og tóku þátt í langtímarannsókn. Gefnir voru skammtar allt að 80 mg þrisvar á sólarhring (fjórfoldir ráðlagðir skammtar 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring) og eftir 3 ár fengu 87 % þeirra 183 sjúklinga sem fengu rannsóknarlyf 80 mg af Revatio þrisvar á sólarhring.

Í samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem Revatio var gefið inn sem viðbót með epóprósteóli í æð við lungnaslagæðaháþrýstingi, var 134 sjúklingum gefið Revatio (staðlaðir skammtar, í upphafi 20 mg, síðan 40 mg og loks 80 mg, þrisvar á sólarhring, að því marki sem þeir þoldust) og epópróstenól, og 131 sjúklingi var gefin lyfleysa og epópróstenól. Meðferðartíminn var 16 vikur. Heildartíðni brottfalls sjúklinga vegna aukaverkana var 5,2% hjá þeim sem fengu síldenafil/epópróstenól samanborið við 10,7% í lyfleysu/epópróstenól hópnum. Nýjar aukaverkanir sem greint var frá og komu oftast fyrir hjá sjúklingum í síldenafil/epópróstenól hópnum voru blóðsókni í auga, þokusýn, nefstífla, nætursviti, bakverkur og munnþurrkur. Aukaverkanir sem áður voru þekktar, höfuðverkur, roði, verkir í útlimum og bjúgur komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu síldenafil/epópróstenól en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu/epópróstenól. Af þeim sjúklingum sem luku upphaflegu rannsókninni hófu 242 þátttöku í langtíma framhaldsrannsókn. Gefnir voru skammtar allt að 80 mg þrisvar á sólarhring og eftir 3 ár fengu 68 % þeirra 133 sjúklinga sem fengu rannsóknarlyf 80 mg af Revatio þrisvar á sólarhring.

Í þessum tveimur rannsóknum á Revatio til inntöku með samanburði við lyfleysu voru aukaverkanir venjulega vægar til meðal alvarlegar. Algengustu aukaverkanir, sem greint var frá oftast en eftir töku lyfleysu (meira en eða jafnt og 10%), voru höfuðverkur, roði, meltingartruflanir, niðurgangur og verkir í útlimum.

Tafla með aukaverkunum

Taflan hér fyrir neðan sýnir aukaverkanir sem komu fram hjá >1% þeirra sjúklinga sem fengu Revatio og voru algengari (>1% mismunur) hjá hópnum sem fékk Revatio í lykilsamanburðarrannsókninni við lyfleysu eða í sameinuðum niðurstöðum úr báðum samanburðarrannsóknunum við lyfleysu á lungnaslagæðaháþrýstingi með skömmtum 20, 40 eða 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring. Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt flokki og tíðni (mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($> 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta á grundvelli fyrirbyggjandi gagna). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru meðtaldar og eru skáletraðar.

MedDRA flokkun eftir líffærum (V.14.0)	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar	netjubólga, inflúensa, berkjubólga, skútabólga, nefslímubólga, maga- og garnabólga
Blóð og eitlar	
Algengar	blóðleysi
Efnaskipti og næring	
Algengar	vökvasöfnun
Geðræn vandamál	
Algengar	svefnleysi, kvíði
Taugakerfi	
Mjög algengar	höfuðverkur
Algengar	mígreni, skjálfti, náladofi, brunatilfinning, minnkað húðskyn
Augu	
Algengar	blæðing í sjónu, skert sjón, þokusýn, ljósfælni, litskynvilla, blásýni, erting í augum, blóðaukning í augaminnkuð sjónskerpa, tvísýni, óeðlileg tilfinning í augum
Sjaldgæfar	

MedDRA flokkun eftir líffærum (V.14.0)	Aukaverkanir
Tíðni ekki þekkt	<i>Framlægur sjóntaugarkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION))* , stífla í æðum sjónu* , skerðing á sjónsviði*</i>
Eyru og völundarhús	
Algengar	svimi
Tíðni ekki þekkt	<i>skyndilegt heyrnartap</i>
Æðar	
Mjög algengar	roði
Tíðni ekki þekkt	lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	blóðnasir, hósti, nefstífla
Meltingarfæri	
Mjög algengar	niðurgangur, meltingartruflanir
Algengar	magabólga, vélindisbakflæði, gyllinæð, uppþemba, munnþurrkur
Húð og undirhúð	
Algengar	hárlos, roðapöt, nætursviti
Tíðni ekki þekkt	<i>útbrot</i>
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	verkir í útlimum
Algengar	vöðvaþrautir, bakverkur
Nýru og þvaggfæri	
Sjaldgæfar	blóðmiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar	blæðing frá reður, sæðisblæðing (haematospermia), brjóstastækkun hjá karlmönnum
Tíðni ekki þekkt	<i>sistaða reðurs, aukin stinning</i>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	hiti

*Greint hefur verið frá þessum aukaverkunum hjá sjúklingum sem nota síldenaflil til meðferðar á rístruflunum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfbóðaliðum sem fengu í einum skammti allt að 800 mg til inntöku voru aukaverkanir sambærilegar og þær sem komu fram við lægri skammta, en þær voru tíðari og alvarlegri. Eftir töku eins 200 mg skammts jókst tíðni aukaverkana (höfuðverkur, roði/hitasteypur, svimi, meltingartruflanir, nefstífla og sjóntruflanir).

Við ofskömmtun skal meðhöndla einkenni eftir þörfum. Blóðskilun eykur sennilega ekki úthreinsun lyfsins þar sem síldenaflil er í miklum mæli bundið plasmapróteinum og skilst ekki út í þvagi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf við rístruflunum, ATC-flokkur: G04B E03.

Verkunarháttur

Síldenafíl er öflugur og sértækur hemill fosfódiesterasa af gerð 5 (PDE5), sem er sértækur fyrir cGMP, og veldur niðurbroti cGMP. Ensímið PDE5 finnst í stinningarvef getnaðarlíms og auk þess æðakerfi lungna. Síldenafíl eykur þess vegna cGMP og veldur slökum í sléttum vöðvum í lungnaæðum. Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting getur þetta leitt til æðavíkkunar í lungnaæðum og í minna mæli til almennrar æðavíkkunar.

Lyfhrif

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að síldenafíl er sértækt fyrir PDE5. Áhrif þess á PDE5 eru meiri en á aðra þekktu fosfódiesterasa. Sértæknin er 10 sinnum meiri en fyrir PDE6, sem hefur áhrif á skynjun ljóss í sjónu (retina). Sértæknin er 80 sinnum meiri en fyrir PDE1 og meira en 700 sinnum fyrir PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Sér í lagi hefur síldenafíl meira en 4.000 sinnum sértækari verkun á PDE5 en á PDE3, sem er sú ísómynd fosfódiesterasa, sem er sértæk fyrir cAMP, sem hefur áhrif á stjórnun á samdráttarkrafti hjartans.

Síldenafíl hefur væga og tímabundna blóðþrýstingslækkandi verkun sem í flestum tilvikum hefur ekki klínísku þýðingu. Hjá sjúklingum með háþrýsting, sem fengu að staðaldri 80 mg til inntöku þrisvar sinnum á sólarhring, var meðaltalslækkun slagbils- og þanbilsþrýstings 9,4 mmHg og 9,1 mmHg talið í sömu röð. Eftir langvarandi notkun 80 mg til inntöku þrisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting komu fram minni áhrif til lækkunar blóðþrýstings (lækkun um 2 mmHg á bæði slagbils- og þanbilsþrýstingi). Ekki kom fram nein lækkun á þanbils- eða slagbilsþrýstingi eftir ráðlagða skammta þ.e. 20 mg til inntöku þrisvar sinnum á sólarhring.

Eftir einn skammt af allt að 100 mg síldenafíli sáust engar breytingar á hjartarafriti (ECG) hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir langvarandi notkun 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting var ekki greint frá klínískt marktækum breytingum á hjartarafriti.

Í rannsókn á blóðafllfræðilegum (hemodynamic) áhrifum staks 100 mg skammts síldenafíls hjá 14 sjúklingum með alvarlegan kransæðasjúkdóm (>70% þrenging í a.m.k. einni kransæð) lækkaði meðaltalshvildarslagsbilsþrýstingur um 7% og þanbilsþrýstingur um 6%, samanborið við upphafsgildi. Meðallungnaslagbilsþrýstingur lækkaði um 9%. Síldenafíl hafði ekki áhrif á afköst hjartans og minnkaði ekki blóðflæði í þrengdum kransæðum.

Væg tímabundin breyting á hæfni til að greina á milli lita (blár/grænn) hefur komið fram hjá nokkrum einstaklingum við mælingar með Farnsworth-Munsell 100 litaprófi 1 klst. eftir inntöku 100 mg skammts, en þó án greinilegra áhrifa 2 klst. eftir töku lyfsins. Talið er að þessi breyting á hæfni til litaskynjunar sé vegna hömlunar á PDE6, sem kemur að skynjun ljóss í sjónu. Síldenafíl hefur engin áhrif á sjónskerpu eða hæfni til greiningar á skilum skugga og ljóss. Í lítilli samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum (n=9) með skráða, snemmkomna aldurstengda hrörnun í augnbotnum (macular degeneration) olli síldenafíl (einn 100 mg skammtur) engum marktækum breytingum í sjónprófum (sjónskerpa, Amsler möskvar, aðgreining lita á götuvatnum, Humphrey sjónsviðsmælir og ljósáreiti (photostress)).

Verkun og öryggi

Verkun síldenafíls í bláæð hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH)

Áætlað er að 10 mg skammtur af Revatio stungulyfi, lausn gefi sambærilega heildarútsettingu fyrir fríu síldenafíli og N-desmetýl umbrotsefni þess og sambærileg samanlögð lyfjafræðileg áhrif þessara efna og þegar 20 mg skammtur er tekinn inn. Þessar niðurstöður eru eingöngu byggðar á niðurstöðum lyfjahvarfarannsóknna (sjá kafla 5.2 Lyfjahvörf). Afleiðingar minni útsettingar fyrir virka N-desmetýl

umbrotsefni, sem kemur fram eftir endurtekna gjöf Revatio í bláæð, hafa ekki verið skráðar. Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að staðfesta að þessi lyfjaform hafi sambærilega verkun.

Rannsókn A1481262 var opin stakskammta rannsókn, sem gerð var á einum stað, til að ákvarða öryggi, þolanleika og lyfjahvörf eftir einn skammt síldenafil (10 mg) sem gefinn var sem inndæling (bolus) í bláæð hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem fengu og voru stöðugir á Revatio 20 mg til inntöku þrisvar á sólarhring.

Samtals 10 einstaklingar með lungnaslagæðaháþrýsting tóku þátt og luku rannsókninni. Átta sjúklingar voru á meðferð með bósentan og einn einstaklingur var á meðferð með treprostín til viðbótar við bósentan og Revatio. Eftir lyfjagjöf var blóðþrýstingur og hjartsláttur skráður í sitjandi og standandi stöðu 30, 60, 120, 180 og 360 mínútum eftir gjöf. Meðaltalsbreytingar á blóðþrýstingi frá upphafsgildi í sitjandi stöðu var mestur eftir eina klukkustund, slagbilsþrýstingur $-9,1$ mmHg (SD $\pm 12,5$) og þanbilsþrýstingur $-3,0$ (SD $\pm 4,9$) mmHg. Meðaltalsbreytingar á stöðubundnum slagbils- og þanþrýstingi voru litlar (< 10 mmHg) og fóru aftur að upphafsgildi á innan við tveimur klukkustundum.

Verkun síldenafil til inntöku hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH)

Slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn við lyfleysu var gerð á 278 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum og með lungnaslagæðaháþrýsting eftir skurðaðgerð vegna meðfædds hjartagalla. Sjúklingum var slembiraðað í einn af fjórum meðferðarhópum: fengu lyfleysu, síldenafil 20 mg, síldenafil 40 mg eða síldenafil 80 mg, þrisvar á sólarhring. Af 278 slembiröðuðum sjúklingum fengu 277 a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu. Rannsóknarhópurinn samanstóð af 68 (25%) karlmönnum og 209 (75%) konum með meðalaldur 49 ár (á bilinu 18-81 árs) og upphafsgildi eftir 6 mínútna göngupróf var milli 100 og 450 metrar (meðalgildi: 344 metrar). 175 sjúklingar (63%) sem tóku þátt í rannsókninni voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, 84 (30%) voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum og 18 (7%) voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting í kjölfar skurðaðgerðar vegna meðfædds hjartagalla. Flestir sjúklinganna voru samkvæmt flokkun WHO í starfhæfnisflokki II (107/277, 39%) eða III (160/277, 58%) með meðalupphafsgildi metið út frá gönguprófi, 378 metrar annars vegar og 326 metrar hins vegar; í upphafi voru færri sjúklingar í starfhæfnisflokki I (1/277, 0,4%) eða IV (9/277, 3%). Sjúklingar með útstreymisþrot $<45\%$ eða $<0,2$ styttingarbrot vinstra slegils voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Síldenafil (eða lyfleysa) var gefið til viðbótar annarri meðferð sem gat verið blanda af segavarnarlyfjum, dígoxíni, kalsíumgangaloka, þvagræsilyfi eða súrefni. Notkun prostacýklína, prostacýklín hliðstæðra lyfja, endópelín viðtakahemla (endothelin receptor antagonists) var ekki leyfð sem viðbótarmeðferð og heldur ekki uppbótarmeðferð með argíníni. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með bósentan án árangurs voru útilokaðir frá rannsókninni.

Frumendapunktur (the primary efficacy endpoint) var breyting á 6 mínútna gönguvegalengd (6-minute walk distance, 6MWD) eftir 12 vikur, miðað við upphafsgildi. Tölfræðilega marktækur munur á 6MWD kom fram í öllu þremur hópnum sem fengu síldenafil samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu. Eftir að leiðrétt hefur verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á 6MWD vera 45 metrar ($p < 0,0001$), 46 metrar ($p < 0,0001$) og 50 metrar ($p < 0,0001$) eftir síldenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg skammta þrisvar á sólarhring, talið í sömu röð. Enginn marktækur munur var á áhrifum mismunandi skammta af síldenafili. Hjá sjúklingum með upphafsgildi 6MWD < 325 m sást aukin verkun af stærri skömmtum (58 metrar hjá þeim sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 65 metrar hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 87 metrar hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring, eftir að gildi höfðu verið leiðrétt með tilliti til gilda hjá þeim sem fengu lyfleysu).

Marktæk aukning á 6MWD kom fram hjá hópnum sem fékk 20 mg, samkvæmt greiningu eftir starfhæfnisflokkun WHO. Eftir að leiðrétt hafði verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á gönguvegalengd vera 49 metrar ($p = 0,0007$) hjá starfhæfnisflokki II og 45 metrar ($p = 0,0031$) hjá starfhæfnisflokki III.

Aukning á 6MWD kom greinilega fram eftir 4 vikna meðferð og hélt áfram eftir 8 og 12 vikur. Samræmi var á niðurstöðum hjá ýmsum undirhópum miðað við orsök (lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, eða lungnaslagæðaháþrýsting tengdum bandvefssjúkdómum), starfhæfniflokkun WHO, kyn, kynþátt, staðsetningu, meðalháþrýstingsgildi í lungnaslagæð (PAP) og mótstöðu í lungnaæðum (pulmonary vascular resistance indices (PVRI)).

Tölfræðilega marktæk lækkun á meðalgildi lungnaslagæðaháþrýstings og mótstöðu í lungnaæðum (PVR) náðist hjá öllum sjúklingahópum sem fengu síldenafil samanborið við lyfleysu. Meðalgildi lungnaslagæðaháþrýstings þegar búíð var að leiðrétta fyrir lyfleysu var - 2,7 mmHg ($p=0,04$) hjá þeim sem fengu 20 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring, - 3,0 mmHg ($p=0,01$) hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og - 5,1 mmHg ($p<0,0001$) hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring. Áhrif á PVR þegar búíð var að leiðrétta fyrir lyfleysu voru -178 dyne.sek/cm⁵ ($p=0,0051$) hjá þeim sem fengu 20 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring, -195 dyne.sek/cm⁵ ($p=0,0017$) hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og -320 dyne.sek/cm⁵ ($p<0,0001$) hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring. Áhrif síldenafilis á dánartíðni eru óþekkt.

Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk hverja skammtastærð af síldenafili (þ.e. 28% þeirra sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 36% þeirra sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 42% þeirra sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring) sýndi bata um a.m.k. einn WHO starfhæfniflokk eftir 12 vikur, borið saman við þá sem fengu lyfleysu (7 %). Tilsvarandi hlutfallslegar líkur voru 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) og 5,75 ($p<0,0001$).

Niðurstöður rannsókna á langtímalífum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið lyf áður

Sjúklingum sem tóku þátt í lykilsamanburðarrannsókninni gafst kostur á að taka þátt í opinni langtímaframhaldsrannsókn. Eftir 3 ár fengu 87 % sjúklinganna 80 mg þrisvar á sólarhring. Í lykilsamanburðarrannsókninni fengu alls 207 sjúklingar meðferð með Revatio og var langtímalífum þeirra metin í að minnsta kosti 3 ár. Í þessum hópi var Kaplan-Meier mat á 1 árs lífum 96%, 2 ára lífum 91% og 3 ára lífum 82%. Lífum sjúklinga í starfhæfnisflokkum II við upphaf rannsóknarinnar var 99% eftir 1 ár, 91% eftir 2 ár og 84% eftir 3 ár og hjá sjúklingum í starfhæfnisflokkum III við upphaf rannsóknarinnar var lífum 94%, eftir 1 ár, 90% eftir 2 ár og 81% eftir 3 ár.

Verkun síldenafilis til inntöku hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH)(notað samtímis epópróstenóli)

Stýrð slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn við lyfleysu var gerð á 267 sjúklingum með PAH sem voru í meðferð með epópróstenóli í æð. Í PAH sjúklingahópnum voru einnig sjúklingar með PAH af óþekktum orsökum (212/267, 79%) og PAH tengdan bandvefssjúkdómum (55/267, 21%). Flestir sjúklinganna voru samkvæmt flokkun WHO í starfhæfnisflokkum II (68/267, 26%) eða III (175/267, 66%), færri sjúklingar voru í flokkum I (3/267, 1%) eða IV (16/267, 6%) við upphafsgildi. Starfhæfnisflokkur nokkurra sjúklinga (5/267, 2%), samkvæmt flokkun WHO, var óþekktur. Sjúklingum var af handahófi gefin lyfleysa eða síldenafil (gefið í stöðluðum skömmtum, fyrst 20 mg, síðan 40 mg og loks 80 mg, þrisvar sinnum á sólarhring, að því marki sem það þoldist) gefið samtímis epópróstenóli í æð.

Frumendapunktur (the primary efficacy endpoint) var breyting á 6 mínútna gönguvegalegd eftir 16 vikur, miðað við upphafsgildi. Tölfræðilegur ávinningur var af síldenafil meðferð samanborið við lyfleysu á 6 mínútna gönguvegalegd. Eftir að leiðrétt hefur verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á gönguvegalegd vera 26 metrar eftir gjöf með síldenafili (95% CI: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Áhrif meðferðar með síldenafili var 38,4 metrar hjá sjúklingum sem voru með upphafsgildi gönguvegalegdar ≥ 325 metrar en hjá sjúklingum með upphafsgildi gönguvegalegdar < 325 metrar voru áhrif meðferðar með lyfleysu 2,3 metrar. Áhrif meðferðar hjá sjúklingum með PAH af óþekktum orsökum var 31,1 metrar samanborið við 7,7 metra hjá sjúklingum með PAH tengdan bandvefssjúkdómum. Munurinn á niðurstöðum á milli þessara slembiröðuðu undirhópa gæti stafað af því hversu takmarkað úrtakið var.

Tölfræðilega marktæk lækkun á meðaltals lungnaslagæðaháþrýstingi (mPAP) sást hjá sjúklingum sem fengu síldenafil samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Eftir að leiðrétt hafði verið m.t.t. lyfleysu gaf meðferð með síldenafili að meðaltali -3,9 mmHg (95% CI: -5,7; -2,1) ($p=0,00003$). Tími fram að

klínískri versnun var annar endapunktur rannsóknarinnar og var skilgreindur sem tíminn frá slembiröðun og að klínískrar versnunar (dauða, lungnaígræðslu, upphafi bósentan meðferðar eða klínískrar versnunar sem leiddi til breytinga á epóprostenól meðferð). Meðferð með síldenafili seinkaði marktækt klínískri versnun PAH samanborið við lyfleysu ($p=0,0074$). Klínísk versnun kom fram hjá 23 einstaklingum sem fengu lyfleysu (17,6%) samanborið við 8 einstaklinga sem fengu síldenafil (6,0%).

Langtímagögn um lifun í rannsókninni á notkun samtímis epóprostenóli

Sjúklingar sem hófu þátttöku í rannsókninni á notkun lyfsins til viðbótar meðferð með epóprostenóli voru gjaldgengir til þátttöku í opinni langtíma framhaldsrannsókn. Eftir 3 ár fengu 68 % sjúklinganna 80 mg þrisvar á sólarhring. Alls fengu 134 sjúklingar Revatio í upphaflegu rannsókninni og var fylgst með langtímalifun þeirra að lágmarki í 3 ár. Kaplan-Meier spágildi um lifun í þessu þýði var 92% eftir 1 ár, 81% eftir 2 ár og 74% eftir 3 ár.

Öryggi og verkun hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (við notkun samhliða bósentani)

Slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð á 103 klínískt stöðugum þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting (í WHO starfshæfniflokkum II og III) í meðferð með bósentani sem að lágmarki stóð yfir í þrjá mánuði. Í sjúklingahópnum með lungnaslagæðaháþrýsting voru einnig sjúklingar með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum. Sjúklingum var af handahófi gefin lyfleysa eða síldenafil (20 mg þrisvar á dag) ásamt bósentani (62,5-125 mg tvisvar á dag). Frumendapunkturinn var breyting á 6 mínútna gönguvegalengd eftir 12 vikur, miðað við upphafsgildi. Niðurstöðurnar benda til þess að enginn marktækur munur sé á meðaltalsbreytingu á 6 mínútna gönguvegalengd, miðað við upphafsgildi, milli síldenafils (20 mg þrisvar á dag) og lyfleysu (13,62 m (95% CI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95% CI: -1,78 til 29,95), í þeirri röð).

Mismunur á 6 mínútna gönguvegalengd kom fram hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum. Meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi hjá þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök (67 þátttakendur) voru 26,39 m (95% CI: 10,70 til 42,08) í hópnum sem fékk síldenafil og 11,84 m (95% CI: -8,83 til 32,52) í hópnum sem fékk lyfleysu. Hins vegar voru meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi hjá þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum (36 þátttakendur) -18,32 m (95% CI: -65,66 til 29,02) í hópnum sem fékk síldenafil og 17,50 m (95% CI: -9,41 til 44,41) í hópnum sem fékk lyfleysu.

Á heildina litið voru aukaverkanirnar yfirleitt svipaðar hjá báðum meðferðarhópnum (síldenafil með bósentani annars vegar og hins vegar bósentan eitt sér) og í samræmi við þekkt öryggi síldenafils þegar það er notað í einlyfja meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Börn

Viðvarandi nýburalungnaháþrýstingur

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á tveimur samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu, var gerð hjá 59 nýburum með viðvarandi nýburalungnaháþrýsting (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) eða öndunarbilun með súrefnissskorti (hypoxic respiratory failure, HRF) og í hættu á að fá viðvarandi nýburalungnaháþrýsting með súrefnisstuðul (oxygenation index) >15 og <60 . Aðalmarkmiðið var að meta verkun og öryggi við gjöf síldenafils í bláæð til viðbótar við nituroxíð til innöndunar (iNO), borið saman við iNO eingöngu.

Sameiginlegar aðalmælibreytur voru tíðni meðferðarbrests, sem skilgreindur var sem þörf fyrir viðbótar meðferð við viðvarandi nýburalungnaháþrýstingi, þörf fyrir hjarta- og lungnavél (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) eða dauðsfall meðan á rannsókninni stóð; og tími í meðferð með iNO eftir að byrjað var að gefa rannsóknarlyf í æð hjá sjúklingum þar sem ekki varð meðferðarbrestur. Munur á tíðni meðferðarbrests milli meðferðarhópanna tveggja var ekki tölfræðilega marktækur (27,6% í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og 20,0% í hópnum sem fékk iNO +

lyfleysu). Hjá sjúklingum þar sem ekki varð meðferðarrestur var meðaltímalengd meðferðar með iNO eftir að byrjað var að gefa rannsóknarlyf í æð sú sama fyrir báða meðferðarhöpana, u.þ.b. 4,1 dagar.

Tilkynnt var um aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 22 þáttakendum (75,9%) í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og 19 þáttakendum (63,3%) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu og um alvarlegar aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 7 þáttakendum (24,1%) í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og 2 þáttakendum (6,7%) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um að kæmu fram við meðferðina voru lágþrýstingur (8 þátttakendur [27,6%]), blóðkalíumlækkun (7 þátttakendur [24,1%]), blóðleysi og fráhrarfsheilkenni (4 þátttakendur [13,8%] hvor aukaverkun) og hægsláttur (3 þátttakendur [10,3%]) í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og loftbrjóst (4 þátttakendur [13,3%]), blóðleysi, bjúgur, hækkað gildi gallrauða í blóði, hækkað gildi C-virks próteins í blóði og lágþrýstingur (3 þátttakendur [10,0%] hver aukaverkun) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Nýting (absolute bioavailability) eftir inntöku síldenafils er að meðaltali 41% (frá 25-63%). Í rannsókn A1481262 mældist C_{max} 248 ng/ml, CL 30,3 l/klst. og AUC (0-8) 330 ng klst./ml. C_{max} umbrotsefnisins N-desmetýls mældist 30,8 ng/ml og AUC (0-8) 147 ng klst./ml.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (V_{ss}) síldenafils við stöðuga þéttni er að meðaltali 105 l, sem bendir til þess að efnið dreifist út í vefi. Eftir inntöku á 20 mg þrisvar á sólarhring er meðaltalshámarksþéttni síldenafils í plasma við jafnvægi um 113 ng/ml. Síldenafil og aðalumbrotsefni þess, sem finnst í blóði N-desmetýlsíldenafil, eru um það bil 96% bundin við plasmaprótein. Próteinbinding er óháð heildarþéttni efnanna.

Umbrot

Síldenafil umbrotnar aðallega fyrir tilstilli ísóensímanna CYP3A4 (aðalumbrot) og CYP2C9 (í minna mæli) í frymisneti í lifrar. Aðalumbrotsefnið í blóði myndast við N-desmetýleringu síldenafils. Þetta umbrotsefni er álíka fosfódiesterasa sértækt og síldenafil og verkun þess *in vitro* gagnvart PDE5 er um 50% af verkun síldenafils. N-desmetýl umbrotsefnið umbrotnar enn frekar og er helmingunartími þess þá um 4 klst. Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH) er plasmþéttni N-desmetýl umbrotsefnisins um það bil 72% af plasmþéttni síldenafils eftir 20 mg skammta til inntöku þrisvar á sólarhring (sem þýðir að umbrotæfni leggi til 36% af lyfhrifum síldenafils). Eftirfylgjandi áhrif á verkun er óþekkt. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eru plasmagildi umbrotsefnisins N-desmetýl eftir gjöf í bláæð marktækt lægri en eftir inntöku. Við jafnvægi er plasmþéttni N-desmetýls u.þ.b. 16% af þéttni síldenafils eftir gjöf síldenafils í bláæð á móti 61% eftir inntöku síldenafils.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun síldenafils er 41 l/klst. og helmingunartíminn er 3-5 klst. Eftir inntöku síldenafils eða gjöf þess í æð skilst það út sem umbrotsefni, einkum með hægðum (um 80% af gefnum skammti eftir inntöku) og í minna mæli með þvagi (um 13% af gefnum skammti eftir inntöku).

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum (65 ára og eldri) kom í ljós að úthreinsun síldenafils er lægri, þannig að blóðþéttni síldenafils og hins virka N-desmetýl umbrotsefnis var um það bil 90% hærri en hjá yngri heilbrigðum sjálfboðaliðum (18-45 ára). Vegna mismunandi próteinbindingar hjá mismunandi aldurshópum var hliðstæð aukning á þéttni óbundins síldenafils í blóði um 40%.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með vægt- til meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun = 30-80 ml/mín.) breyttust lyfjahvörf ekki eftir inntöku 50 mg skammts í eitt skipti. Hjá sjálfboðaliðum með alvarlega

skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.) minnkaði úthreinsun síldenafils og leiddi til meðaltals hækkunar á AUC og C_{max} um 100% og 88% miðað við sjálfboðaliða í sama aldurshópi og með eðlilega nýrnastarfsemi. Auk þessa hækkuðu AUC og C_{max} -gildi N-desmetýl umbrotsefnisins marktækt, eða um 200% og 79% talið í sömu röð.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með væga- til meðalsvæsna skorpulifur (Child-Pugh A og B) minnkaði úthreinsun síldenafils sem leiddi til aukningar á AUC (85%) og C_{max} (47%) samanborið við sjálfboðaliða í sama aldurshópi án skertrar lifrarstarfsemi. Auk þess hækkuðu gildi AUC og C_{max} fyrir N-desmethyl umbrotsefnið umtalsvert eða um 154% og 87% talið í sömu röð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Lyfjahlvörf síldenafils hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjahlvörf hjá sjúklingabýðinu

Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting reyndist meðaltals blóðþéttni við jafnvægi vera 20-50% meiri en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir inntöku 20-80 mg skammta þrisvar sinnum á sólarhring. Samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða varð tvöföldun á C_{min} . Þetta bendir til þess að úthreinsun sé minni og/eða aðgengi eftir inntöku síldenafils sé meira hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á æxlun og þroskun.

Hjá rottuungum sem fengu fyrir og eftir fæðingu 60 mg/kg síldenafils kom fram minni fæðingarþyngd, minni þyngd á fyrsta degi og minnkaðar lífslíkur á fjórða degi eftir skammta sem gefa um það bil fimmtíufalda útsetningu (exposure) miðað við það sem búist var við eftir 10 mg í bláæð þrisvar sinnum á sólarhring handa mönnum. Áhrif í forklínískum rannsóknum komu fram eftir skammta sem eru langt fyrir ofan hámarksskammta handa mönnum, hefur þetta litla þýðingu fyrir klíníska notkun hjá mönnum.

Engar aukaverkanir, sem ekki sáust einnig í klínískum rannsóknum en gætu haft þýðingu fyrir klíníska notkun, komu fram hjá dýrum sem fengu lyfið í skömmtum sem samsvara klínískri notkun þess.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Glúkósi

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða þynningarefni til innrennslis en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hver pakkning inniheldur eitt 20 ml glært hettuglas úr gleri af tegund I með klóróbútýl gúmmítappa og innsigli úr áli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þetta lyf þarf ekki að þynna eða blanda fyrir notkun.

Eitt 20 ml hettuglas inniheldur 10 mg síldenafíl (sem sítrat). Gefa skal 12,5 ml í einni inndælingu (bolus) í bláæð sem jafngildir ráðlögðum skammti eða 10 mg.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan samrýmanleika við eftirfarandi innrennslisvökva:

5 % glúkósalausn
natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) lausn
Ringerlaktatlausn
5 % glúkósa/0,45 % natríumklóríðlausn
5 % glúkósa/Ringerlaktatlausn
5 % glúkósa/20 mEq kalíumklóríðlausn

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/318/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. október 2005.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. september 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á: <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Revatio 10 mg/ml mixtúruduft, dreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Eftir blöndun inniheldur hver ml af mixtúrunni 10 mg af síldenafíli (sem sítrat).
Ein flaska af blandaðri mixtúru (112 ml) inniheldur 1,12 g af síldenafíli (sem sítrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af mixtúru inniheldur 250 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruduft, dreifa.
Hvítt eða beinhvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Til að bæta áreynslugetu hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem er samkvæmt flokkun WHO af flokki II og III. Sýnt hefur verið fram á árangur hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök (primary pulmonary hypertension) og lungnaslagæðaháþrýsting í tengslum við bandvefssjúkdóma.

Börn

Til meðferðar hjá börnum á aldrinum 1 til 17 ára með lungnaslagæðaháþrýsting. Sýnt hefur verið fram á árangur hvað varðar áreynslugetu eða blóðflæði til lungna hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og lungnaslagæðaháþrýsting í tengslum við meðfædda hjartagalla (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð lungnaslagæðaháþrýstings. Ef klínísk merki versunar koma fram þrátt fyrir Revatio meðferð á að hugleiða önnur meðferðarúrræði.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring. Læknar ættu að ráðleggja sjúklingum sem gleyma að taka Revatio að taka skammt eins fljótt og mögulegt er og halda síðan áfram með venjulegan skammt. Sjúklingar ættu ekki að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymist að taka.

Börn (1 til 17 ára)

Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglunga á aldrinum 1 til 17 ára ef líkamsþyngd er ≤ 20 kg er 10 mg (1 ml af blandaðri mixtúru) þrisvar á dag, en ef líkamsþyngd er > 20 kg er hann 20 mg (2 ml af blandaðri mixtúru) þrisvar á dag. Ekki á að gefa börnum og unglungum með lungnaslagæðaháþrýsting stærri skammta en ráðlagðir eru (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Sjúklingar sem nota önnur lyf

Almennt á eingöngu að breyta skömmtum að undangengnu nákvæmu mati á kostum umfram áhættu. Við gjöf síldenafils hjá sjúklingum sem þegar taka CYP3A4 hemla svo sem erýtrómýsín eða sakvínavír skal íhuga hvort minnka eigi skammta í 20 mg tvisvar á sólarhring. Mælt er með að minnka skammta í 20 mg einu sinni á sólarhring ef síldenafil er gefið samtímis kröftugri CYP3A4 hemlum eins og klaritrómýcíní, telitrómýcíní og nefazódóni. Sjá kafla 4.3 varðandi notkun síldenafils samtímis öflugustu CYP3A4 hemlum. Hugsanlega þarf að breyta skömmtum síldenafils ef það er gefið samtímis CYP3A4 hvötum (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá öldruðum. Klínískur árangur metinn eftir 6 mínútna göngupróf getur verið minni hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er þörf á að breyta upphafsskömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar með talið alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.). Ef meðferðin þolist ekki vel þarf að meta kosti umfram áhættu og hugleiða hvort minnka þurfi skammta í 20 mg tvisvar á sólarhring.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta upphafsskömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B). Ef meðferðin þolist ekki vel þarf að meta kosti umfram áhættu og hugleiða hvort minnka þurfi skammta í 20 mg tvisvar á sólarhring.

Ekki á að gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) Revatio (sjá kafla 4.3).

Börn (yngri en 1 árs og nýburar)

Ekki skal nota síldenafil utan samþykktar ábendinga lyfsins hjá nýburum með viðverandi nýburalungnaháþrýsting þar sem áhættan vegur þyngra en ávinningurinn (sjá kafla 5.1). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Revatio við öðrum sjúkdómum hjá börnum yngri en 1 árs. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Þegar meðferð er hætt

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að ekki sé samhengi milli endurkomu lungnaslagæðaháþrýstings og þess að Revatio meðferð er hætt skyndilega. Til að komast hjá hugsanlegri skyndilegri versnun þegar meðferð er hætt er mælt með því að minnka skammta smám saman. Mælt er með auknu eftirliti á þessu tímabili.

Lyfjagjöf

Revatio mixtúruduft, dreifa er eingöngu til inntöku. Blandaða mixtúru (hvít mixtúra með vínberjabragði) skal taka með u.þ.b. 6 til 8 klukkustunda millibili, með eða án matar.

Áður en nauðsynlegur skammtur er dreginn upp á að hrista flöskuna vandlega í a.m.k. 10 sekúndur.

Sjá leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samtímis gjöf efna sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð (svo sem amýlnítríts) eða hvers konar nítrata vegna lágþrýstingsáhrifa nítrata (sjá kafla 5.1).

Ekki má gefa PDE5 hemla að metöldu síldenafili samhliða guanýlatsýklasa-örvum (e. guanylate cyclase stimulators), svo sem riokígúati, þar sem það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

Samtímis notkun kröftugustu CYP3A4 hemlanna (t.d. ketakónazól, ítrakonazól, rítrónavír) (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem hafa tapað sjón á öðru auga vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), hvort sem það er talið tengjast notkun hemla fosfódiesterasa af gerð 5 (PDE5 hemla) eða ekki (sjá kafla 4.4).

Öryggi síldenafils hefur ekki verið rannsakað hjá eftirtöldum sjúklingahópum og því mega þeir ekki nota lyfið:

Sjúklingar með alvarlega lifrabilun,

Nýlegt heilablóðfall eða hjartadrep,

Sjúklingar með alvarlegan lágþrýsting (blóðþrýstingur <90/50 mmHg) í byrjun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun Revatio hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlegan lungnaslagæðaháþrýsting (starfhæfnisflokkur IV). Ef klínísk einkenni versna á að hugleiða meðferðir sem mælt er með þegar sjúkdómurinn er kominn á hátt stig (t.d. epoprostenol) (sjá kafla 4.2). Kostir síldenafils meðferðar umfram áhættu (benefit-risk balance) hafa ekki verið metnir hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem talinn er vera í WHO starfhæfnisflokki I.

Rannsóknir á síldenafili hafa verið gerðar hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekkttri orsök, tengdan bandvefssjúkdómum og tengdan meðfæddum hjartagöllum (sjá kafla 5.1). Ekki er mælt með notkun síldenafils við aðrar gerðir lungnaslagæðaháþrýstings.

Langtímaframinghaldsrannsókn á börnum og unglingum sýndi fram á aukningu dauðsfalla hjá sjúklingum sem gefnir voru stærri skammtar en ráðlagðir voru. Þess vegna ætti ekki að gefa börnum og unglingum með lungnaslagæðaháþrýsting stærri skammta en ráðlagðir eru (sjá einnig kafla 4.2 og 5.1).

Sjónufreknur

Öryggi síldenafils hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með þekktar arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónu eins og sjónufreknur (retinitis pigmentosa) (lítill hluti þessara sjúklinga er með arfgengan sjúkdóm í fosfódiesterasa) og þess vegna er notkun þess ekki ráðlögð.

Æðavíkkandi verkun

Þegar síldenafili er ávísað á lækningu að íhuga vandlega hvort sjúklingar með ákveðna undirliggjandi sjúkdóma gætu fengið aukaverkanir vegna hinna mildu til meðalvægu æðaútvíkkandi eiginleika síldenafils, t.d. sjúklingar með lágþrýsting, vökvatap (fluid depletion), alvarlega útstreymishindrun í vinstri slegli eða truflun í ósjálfráða taugakerfinu (sjá kafla 4.4).

Áhættuþættir hjarta- og æðasjúkdóma

Eftir markaðssetningu hefur, í tengslum við tímabundna notkun síldenafils við rístruflunum, verið greint frá alvarlegum hjarta- og æðaáfallum, þar á meðal kransæðastíflu, hvikulli hjartaöng (unstable angina), skyndilegum hjartadauða, sleglataktruflunum, heilablæðingu, skammvinnum heilaeinkennum vegna blóðþurrðar (transient ischemic attack), háþrýstingi og lágþrýstingi. Flestir þessara sjúklinga, en þó ekki allir, voru fyrir í hættu á að fá hjarta- eða æðaáfall. Mörg þeirra tilvika sem greint var frá áttu sér stað meðan á samförum stóð eða fljótlega að þeim loknum og nokkur tilvikanna áttu sér stað skömmu eftir inntöku síldenafils án þess að kynferðisleg örvun ætti sér stað. Ekki er unnt að kveða upp úr um það hvort þessi atvik tengjast þessum þáttum beint eða öðrum þáttum.

Standpína

Gæta skal varúðar við notkun síldenafils hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (t.d. vinkilbeygðan lim, bandvefshersli í getnaðarlim (cavernous fibrosis) eða Peyronies-sjúkdóm) og hjá

sjúklingum sem haldnir eru sjúkdómum sem geta valdið standpínu (t.d. sigðkornablóðleysi, mergæxli (multiple myeloma) eða hvítblæði).

Eftir markaðssetningu síldenafils hefur verið greint frá langvarandi stinningu getnaðarlims og standpínu. Sjúklingar skulu leita læknishjálpar án tafar ef stinning varir lengur en 4 klukkustundir. Ef standpínan er ekki meðhöndluð strax getur það leitt til vefjaskemmda í getnaðarlimi og varanlegs getuleysis (sjá kafla 4.8).

Æðaþrengingakreppa hjá sjúklingum með sigðkornablóðleysi

Ekki má nota síldenafil hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting af völdum sigðkornablóðleysis (sickle cell anaemia). Í klínískri rannsókn var tilkynnt oftast um æðaþrengingakreppu (vaso-occlusive crisis) sem þarfnaðist sjúkrahúsinnlagnar hjá sjúklingum sem fengu Revatio en hjá þeim sem fengu lyfleysu og leiddi það til þess að rannsókninni var hætt fyrr en áætlað var.

Sjónkvillar

Greint hefur verið frá tilvikum um sjónskerðingu í tengslum við notkun síldenafils og annarra PDE5 hemla (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy ((NAION)), sjaldgæfur kvilli, bæði einstökum tilvikum og í áhorfsrannsókn, í tengslum við notkun síldenafils og annarra PDE5 hemla (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á sjúklingum að hætta töku Revatio og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu (sjá kafla 4.3).

Alfa-blokkar

Gæta skal varúðar þegar síldenafil er gefið sjúklingum sem nota alfa-blokka þar sem samtímis notkun þessara lyfja getur valdið lágþrýstingi hjá viðkvæmum einstaklingum (sjá kafla 4.5). Til að draga úr líkum á réttstöðuþrýstingsfalli eiga sjúklingar sem nota alfa-blokka að vera í jafnvægi hvað blóðþrýsting varðar áður en meðferð með síldenafili hefst. Læknir á að ráðleggja sjúklingum hvernig eigi að bregðast við einkennum réttstöðuþrýstingsfalls.

Blæðingasjúkdómar

Rannsóknir *in vitro* benda til þess, að síldenafil auki verkun nítróprússíðs gegn samloðun blóðflagna í mönnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við notkun síldenafils hjá sjúklingum með blæðingasjúkdóma eða virkt ætissár. Síldenafil skal því aðeins gefið þessum sjúklingum eftir ítarlegt mat á kostum þess gegn áhættu.

K-vítamín antagónistar

Vera má að sjúklingar með lungnaslagæðaháþrýsting séu í aukinni blæðingarhættu ef síldenafil er gefið þeim sem þegar nota K-vítamín antagónista, sérstaklega sjúklingar sem eru með lungnaslagæðaháþrýsting af völdum bandvefssjúkdóms.

Þrengsli í lungnabláæðum

Engar niðurstöður eru fyrirliggjandi um síldenafil hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdum þrengslum í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease). Hins vegar hefur verið greint frá lífshættulegum lungnabjúg eftir notkun æðavíkkandi lyfja (aðallega prostacýklín) hjá þessum sjúklingum. Ef merki um lungnabjúg koma fram, þegar síldenafil er gefið sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, á að athuga hvort um sé að ræða þrengsli í lungnabláæðum.

Frúktósaóþol

Duftið inniheldur sorbitól. Sjúklingar með frúktósa óþol mega ekki taka lyfið.

Notkun síldenafils með bósentani

Ekki hefur að fullu verið sýnt fram á verkun síldenafils hjá sjúklingum sem þegar eru á bósentan meðferð (sjá kafla 4.5 og 5.1)

Samtímis notkun með öðrum PDE5 hemlum

Öryggi og verkun síldenafils þegar það er gefið samtímis öðrum PDE5 hemlum, þ.á m. Viagra, hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýstingi. Samtímis meðferð er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á síldenafil

In vitro rannsóknir

Umbrot síldenafils verða fyrst og fremst fyrir áhrif cýtokróms P450 (CYP) ísóensímanna 3A4 (að mestu leyti) og 2C9 (í minna mæli). Því geta hemlar þessara ísóensíma dregið úr úthreinsun síldenafils og hvatar þeirra aukið úthreinsun síldenafils. Sjá skammtaráðleggingar í köflum 4.2 og 4.3.

In vivo rannsóknir

Lagt hefur verið mat á samtímis gjöf síldenafils til inntöku og epoprostenóls gefið í bláæð (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Verkun og öryggi síldenafils samtímis öðrum lyfjum til meðferðar á lungnaslagæðaháþrýstingi (t.d. ambrísentan, ilóprost) hafa ekki verið rannsökuð með klínískum samanburðarrannsóknum. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samtímis.

Öryggi og verkun síldenafils gefið samtímis öðrum PDE5 hemlum hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.4).

Mat á lyfjahvörfum hjá mönnum, sem byggt er á gögnum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, bendir til þess að úthreinsun síldenafils minnki og/eða aðgengi eftir inntöku aukist ef CYP3A4 hvarfefni eða CYP3A4 hvarfefni og beta-blokkar eru gefnir samtímis. Þetta voru einu þættirnir sem höfðu tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf síldenafils hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting. Útsetning fyrir síldenafili hjá sjúklingum sem fengu einnig CYP3A4 hvarfefni og CYP3A4 hvarfefni ásamt beta-blokkum var 43% og 66% meiri, talið í sömu röð, en hjá sjúklingum sem ekki tóku þessi lyf samtímis síldenafili. Útsetning fyrir síldenafili reyndist fimm sinnum meiri eftir gjöf 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring samanborið við útsetningu eftir gjöf 20 mg þrisvar á sólarhring. Þetta þéttibil er í samræmi við aukna útsetningu fyrir síldenafili sem kom fram í sérstökum rannsóknum á milliverkunum CYP3A4 hemla (nema kröftugustu CYP3A4 hemlanna eins og ketókónazól, ítrakónazól, rítónavír).

CYP3A4 hvatar virðast hafa talsverð áhrif á lyfjahvörf síldenafils hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting og var það staðfest með *in-vivo* rannsókn á milliverkunum við bósentan sem er CYP3A4 hvati.

Samtímis notkun bósentans (meðalkröftugur hvati CYP3A4, CYP2C9 og hugsanlega CYP2C19) 125 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 80 mg síldenafils þrisvar sinnum á sólarhring (við stöðuga blóðþéttni) gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum í 6 sólarhringa leiddi til 63% minnkunar á AUC síldenafils. Þýðisgreining á gögnum um lyfjahvörf síldenafils hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting úr klínískum rannsóknum, þ.m.t. 12 vikna rannsókn til að meta öryggi og verkun síldenafils til inntöku þegar 20 mg skammtar voru gefnir þrisvar á dag til viðbótar við stöðugan skammt af bósentani (62,5 mg – 125 mg tvisvar á dag), benti til minnkaðrar útsetningar fyrir síldenafili þegar það var gefið samhliða bósentani, sem er svipað og kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Fylgjast þarf nákvæmlega með verkun síldenafils hjá sjúklingum sem nota samtímis kröftuga CYP3A4 hvata, svo sem karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital, jóhannesarjurt og rifampicín.

Við samtímis gjöf HIV próteasahemilsins rítónavírs, sem er mjög öflugur P450 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og eins skammts síldenafils (100 mg) varð 300% (ferföld) hækkun á C_{max} síldenafils og 1.000% (ellefuföld) hækkun á AUC síldenafils í blóði. Eftir

24 klst. voru blóðgildi síldenafils enn u.þ.b. 200 ng/ml, en þegar síldenafil var gefið eitt sér voru blóðgildi þess u.þ.b. 5 ng/ml. Þetta er í samræmi við þá umtalsverðu verkun sem rítónavír hefur á fjöldann allan af P450 ensímhvarfefnum. Með hliðsjón af niðurstöðum úr þessum lyfjahvarfarannsóknunum er ekki mælt með samtímis notkun síldenafils og rítónavírs hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.3).

Við samtímis gjöf HIV próteasahemilsins sakvínavírs, sem er CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (1.200 mg þrisvar sinnum á sólarhring) og eins skammts síldenafils (100 mg) varð 140% hækkun á C_{max} síldenafils og 210% hækkun á AUC síldenafils í blóði. Síldenafil hafði engin áhrif á lyfjahlöndur sakvínavírs. Sjá skammtaráðleggingar í kafla 4.2.

Eftir inntöku eins 100 mg skammts af síldenafili með erytrómýsini, sem er miðlungi öflugur CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 5 daga) varð 182% hækkun á útsetningu fyrir síldenafili (AUC). Sjá skammtaráðleggingar í kafla 4.2. Hjá heilbrigðum körlum, sem voru sjálfboðaliðar, komu engar vísbendingar í ljós um að azitrómýsín (500 mg daglega í þrjú daga) hefði áhrif á AUC, C_{max} , t_{max} , útskilnaðarhraðastuðul né heldur í kjölfar þess á helmingunartíma síldenafils eða þess umbrotsefnis, sem mest er af í blóði. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli címetidín (800 mg), sem er cýtókróm P450 hemill og ósértækur hvað varðar CYP3A4, 56% aukningu á blóðþéttni síldenafils þegar það var gefið samtímis síldenafili (50 mg). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.

Gert er ráð fyrir að kröftugustu hemlar CYP3A4, svo sem ketókónazól og itrakónazól muni hafa sömu áhrif og rítónavír (sjá kafla 4.3). Gert er ráð fyrir að hemlar CYP3A4 eins og klaritrómýsín, telitrómýsín og nefazódón hafi áhrif sem eru mitt á milli áhrifa rítónavírs og CYP3A4 hemla eins og sakvínavírs eða erytrómýsíns, búist er við sjöfaldri aukningu á útsetningu. Þess vegna er mælt með að breyta skömmtum við samtímis notkun CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.2).

Rannsóknir á lyfjahlöndur hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting benda til þess að samtímis notkun beta-blokka og CYP3A4 hvarfefna geti valdið viðbótaraukningu á útsetningu fyrir síldenafili samanborið við gjöf CYP3A4 hvarfefnis eingöngu.

Greipaldinsafi er vægur hemill á CYP3A4 umbrot í þarmavegg og getur valdið lítils háttar aukningu á blóðþéttni síldenafils. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum, en ekki er ráðlagt að neyta greipaldinsafa samtímis notkun síldenafils.

Taka eins skammts af sýrubindandi lyfi (magnesiumhýdroxíð/álhýdroxíð) hafði ekki áhrif á aðgengi síldenafils.

Samtímis notkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinyloestradiol 30 míkrog og levonorgestrel 150 míkrog) hafði ekki áhrif á lyfjahlöndur síldenafils.

Nicoarandil er blanda kalsíumgangaopnara og nítrata. Vegna nítrat innihaldsins getur það haft alvarlegar milliverkanir við síldenafil (sjá kafla 4.3).

Áhrif síldenafils á önnur lyf

In vitro rannsóknir

Síldenafil hefur væga hamlandi verkun á cýtókróm P450 ísóensím 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150$ míkrogM).

Engin gögn eru fyrirbyggjandi um milliverkanir síldenafils og ósértækra fosfódíesterasa hemla eins og teófýllíns eða dípýrídamóls.

In vivo rannsóknir

Engar marktækar milliverkanir komu fram þegar síldenafil (50 mg) var notað samtímis tolbutamíði (250 mg) eða warfaríni (40 mg) sem eru CYP2C9 hvarfefni.

Sildenafil hafði ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir atorvastatíni (AUC jókst um 11%) sem bendir til þess að sildenafil hafi ekki klínísk mikilvæg áhrif á CYP3A4.

Engar milliverkanir komu fram milli sildenafilís (stakur 100 mg skammtur) og akenókúmaróls.

Sildenafil (50 mg) jók ekki lengdan blæðingartíma af völdum asetýlsalisýlsýru (150 mg).

Sildenafil (50 mg) jók ekki blóðþrýstingslækkandi áhrif alkóhóls hjá heilbrigðum einstaklingum, þegar C_{max} alkóhóls í blóði var að meðaltali 80 mg/dl.

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók sildenafil við stöðuga blóðþéttni (80 mg þrisvar sinnum á sólarhring) AUC bósentans (125 mg tvisvar sinnum á sólarhring) um 50%. Þýðisgreining á gögnum úr rannsókn á fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting í bakgrunnsmeðferð með bósentani (62,5 mg - 125 mg tvisvar á dag) benti til aukningar á AUC bósentans (20% (CI: 9,8 – 30,8)) við samhliða gjöf sildenafilís við jafnvægi (20 mg þrisvar á dag), sem er minni breyting en kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar þeir fengu samhliða 80 mg skammt af sildenafili þrisvar á dag (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Í sérstakri rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með háþrýsting sem fengu sildenafil (100 mg) gefið samtímis amlódípiní, kom fram 8 mmHg viðbótarlækkun á slagbilsþrýstingi í útafliggjandi stöðu. Einnig kom fram sambærileg viðbótarlækkun á þanbilsþrýstingi 7 mmHg. Þessi áhrif á blóðþrýsting eru svipuð og þegar eingöngu sildenafil var gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Sildenafil (25 mg, 50 mg eða 100 mg) var í þremur sértækum lyfjamilliverkanarannsóknum, notað samtímis alfa-blokkanum doxazósíní (4 mg eða 8 mg) hjá sjúklingum með góðkynja stækkun blöðruhálskirtils sem voru í stöðugu ástandi á doxazósín meðferð. Hjá þessu þýði kom fram meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í láréttri stöðu 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg og meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í uppréttri stöðu 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg talið í sömu röð. Þegar sjúklingum í stöðugu ástandi var gefið sildenafil og doxazósín samtímis, greindu einstaka sjúklingar frá einkennum réttstöðuþrýstingsfalls, þar með talið sundl og yfirliðstilfinningu en ekki yfirlið. Samtímis notkun sildenafilís hjá sjúklingum sem nota alfa-blokka getur valdið einkennum lágþrýstings hjá viðkvæmum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

Sildenafil (100 mg, stakur skammtur) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf HIV próteasa hemilsins sakvínavírs sem er CYP3A4 ensímhvarfefni.

Í samræmi við þekkta verkun sildenafilís á köfnunarefnisoxíð/cGMP-ferilinn (sjá kafla 5.1) hefur verið sýnt fram á, að sildenafil eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Samtímis notkun efna sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð eða nítrata, á hvaða formi sem er, er því fráþending (sjá kafla 4.3).

Riokígúat

Í forklínískum rannsóknum hafa komið fram viðbótar blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5 hemlar eru notaðir samhliða riokígúati. Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að riokígúat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5 hemla. Engar vísbendingar komu fram sem bentu til að samhliða notkun lyfjanna hefði gagnleg klínísk áhrif hjá rannsóknarþýðinu. Ekki má nota riokígúat ásamt PDE5 hemlum, að meðtöldu sildenafili (sjá kafla 4.3).

Sildenafil hafði engin marktæk klínísk áhrif á blóðþéttni getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinylestradiol 30 míkrog og levonorgestrel 150 míkrog).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri og getnaðarvarnir karla og kvenna

Vegna þess að ekki liggja fyrir upplýsingar um verkun Revatio hjá þunguðum konum er ekki mælt með notkun lyfsins hjá konum á barneignaraldri nema notaðar séu viðeigandi getnaðarvarnir.

Meðganga

EKKI eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun síldenafils hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á þroska afkvæmis (sjá kafla 5.3).

Þar sem upplýsingar eru ekki fyrirbyggjandi ætti ekki að nota Revatio á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

EKKI liggja fyrir nægilegar og vel skipulagðar rannsóknir hjá konum með barn á brjósti. Gögn frá einni konu með barn á brjósti benda til þess að síldenafil og virkt umbrotsefni þess, N-desmetýlsíldenafil, skiljist út í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um aukaverkanir hjá börnum sem eru á brjósti, en ekki er gert ráð fyrir að það magn sem er innbyrt valdi neinum aukaverkunum. Þeir sem ávísa lyfinu skulu meta vandlega klíníska þörf móður fyrir síldenafil og hugsanlegar aukaverkanir á barn sem er á brjósti.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar úr hefðbundnum rannsóknum á frjósemi hafa ekki leitt í ljós neina hættu fyrir menn (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Revatio hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þar sem skýrt hefur verið frá sundli og breytingu á sjón í klínískum rannsóknum á síldenafili eiga sjúklingar að ganga úr skugga um hvaða áhrif Revatio hefur á þá áður en þeir aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Í lykilsamanburðarrannsóknum við lyfleysu var 207 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting slembiraðað í hópa sem fengu Revatio í skömmtunum 20 mg, 40 mg eða 80 mg þrisvar á sólarhring og 70 sjúklingum var slembiraðað í hóp sem fékk lyfleysu. Meðferðartími var 12 vikur. Heildarhlutfall sjúklinga sem hættu þátttöku í rannsókninni var 2,9% í hópnum sem fékk 20 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring, 3,0% í hópnum sem fékk 40 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring og 8,5% í hópnum sem fékk 80 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring, borið saman við 2,9% í hópnum sem fékk lyfleysu. Af þeim 277 sjúklingum sem fengu meðferð í lykilrannsókninni héldu 259 áfram og tóku þátt í langtímarannsókn. Gefnir voru skammtar allt að 80 mg þrisvar á sólarhring (fjórfoldir ráðlagðir skammtar 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring) og eftir 3 ár fengu 87 % þeirra 183 sjúklinga sem fengu rannsóknarlyf 80 mg af Revatio þrisvar á sólarhring.

Í samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem Revatio var gefið sem viðbót með epóprósteóli í æð við lungnaslagæðaháþrýsting, var 134 sjúklingum gefið Revatio (staðlaðir skammtar, í upphafi 20 mg, síðan 40 mg og loks 80 mg, þrisvar á sólarhring, að því marki sem þeir þoldust) og epópróstenól, og 131 sjúklingi var gefin lyfleysa og epópróstenól. Meðferðartíminn var 16 vikur. Heildartíðni brottfalls sjúklinga vegna aukaverkana var 5,2% hjá þeim sem fengu síldenafil/epópróstenól samanborið við 10,7% í lyfleysu/epópróstenól hópnum. Nýjar aukaverkanir sem greint var frá og komu oftast fyrir hjá sjúklingum í síldenafil/epópróstenól hópnum voru blóðsókni í auga, þokusýn, nefstífla, nætursviti, bakverkur og munnþurrkur. Aukaverkanir sem áður voru þekktar, höfuðverkur, roði, verkir í útlimum og bjúgur komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu síldenafil/epópróstenól en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu/epópróstenól. Af þeim sjúklingum sem luku upphaflegu rannsókninni

höfu 242 þátttöku í langtíma framhaldsrannsókn. Gefnir voru skammtar allt að 80 mg þrisvar á sólarhring og eftir 3 ár fengu 68 % þeirra 133 sjúklinga sem fengu rannsóknarlyf 80 mg af Revatio þrisvar á sólarhring.

Í þessum tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu voru aukaverkanir venjulega vægar til meðal alvarlegar. Algengustu aukaverkanir, sem greint var frá oftar en eftir töku lyfleysu (meira en eða jafnt og 10%), voru höfuðverkur, roði, meltingartruflanir, niðurgangur og verkir í útlimum.

Tafla með aukaverkunum

Taflan hér fyrir neðan sýnir aukaverkanir sem komu fram hjá >1% þeirra sjúklinga sem fengu Revatio og voru algengari (>1% mismunur) hjá hópnum sem fékk Revatio í lykilsamanburðarrannsókninni við lyfleysu eða í sameinuðum niðurstöðum úr báðum samanburðarrannsóknunum við lyfleysu á lungnaslagæðaháprýstingi með skömmtum 20, 40 eða 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring. Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt flokki og tíðni (mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($> 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta á grundvelli fyrirliggjandi gagna). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru meðtaldar og eru skáletraðar.

MedDRA flokkun eftir líffærum (V.14.0)	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar	netjubólga, inflúensa, berkjubólga, skútabólga, nefslímubólga, maga- og garnabólga
Blóð og eitlar	
Algengar	blóðleysi
Efnaskipti og næring	
Algengar	vökvasöfnun
Geðræn vandamál	
Algengar	svefnleysi, kvíði
Taugakerfi	
Mjög algengar	höfuðverkur
Algengar	mígreni, skjálfti, náladofi, brunatilfinning, minnkað húðskyn
Augu	
Algengar	blæðing í sjónu, sjónskerðing, þokusýn, ljósfælni, litskynvilla, blásýni, erting í augum, blóðaukning í auga
Sjaldgæfar	minnkuð sjónskerpa, tvísýni, óeðlileg tilfinning í augum
Tíðni ekki þekkt	<i>Framlægur sjóntaugarkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION))*</i> , <i>stífla í æðum sjónu*</i> , <i>skerðing á sjónsviði*</i>
Eyru og völundarhús	
Algengar	svimi
Ekki þekkt	<i>skyndilegt heyrnartap</i>
Æðar	
Mjög algengar	roði
Tíðni ekki þekkt	lágprýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	blóðnasir, hósti, nefstífla
Meltingarfæri	
Mjög algengar	niðurgangur, meltingartruflanir
Algengar	magabólga, vélindisbakflæði, gyllinæð, uppþemba, munnþurrkur
Húð og undirhúð	
Algengar	hárlos, roðapöt, nætursviti

MedDRA flokkun eftir líffærum (V.14.0)	Aukaverkanir
Tíðni ekki þekkt	<i>útbrot</i>
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	verkir í útlimum
Algengar	vöðvaþrautir, bakverkur
Nýru og þvaggfæri	
Sjaldgæfar	blóðmiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar	blæðing frá reður, sæðisblæðing (haematospermia), brjóstastækkun hjá karlmönnum
Tíðni ekki þekkt	<i>sístaða reðurs, aukin stinning</i>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	hiti

*Greint hefur verið frá þessum aukaverkunum hjá sjúklingum sem nota síldenafil til meðferðar á rístruflunum.

Börn

Í rannsókn á Revatio með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum á aldrinum 1 til 17 ára með lungnaslagæðaháþrýsting fengu alls 174 sjúklingar Revatio þrisvar á dag í litlum (10 mg hjá sjúklingum > 20 kg; engir sjúklingar ≤ 20 kg fengu lítinn skammt), miðlungs (10 mg hjá sjúklingum ≥ 8-20 kg; 20 mg hjá sjúklingum ≥ 20-45 kg; 40 mg hjá sjúklingum > 45 kg) eða stórum (20 mg hjá sjúklingum ≥ 8-20 kg; 40 mg hjá sjúklingum ≥ 20-45 kg; 80 mg hjá sjúklingum > 45 kg) skömmtum, auk þess sem 60 sjúklingar fengu lyfleysu.

Aukaverkanir sem sást í þessari rannsókn á börnum voru almennt sambærilegar við það sem hefur sést hjá fullorðnum (sjá töflu að ofan). Algengustu aukaverkanir sem komu fram (með tíðni ≥ 1%) hjá sjúklingum sem fengu Revatio (alla skammta) og tíðni sem var > 1% hærri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu voru hiti, sýking í efri hluta öndunarvegjar (hvor 11,5%), uppköst (10,9%), aukin stinning (þar á meðal stinning án áreitis hjá karlkyns sjúklingum) (9,0%), ógleði, berkjubólga (hvor 4,6%), kokbólga (4,0%), nefrennsli (3,4%) og lungnabólga, nefslímubólga (hvor 2,9%).

Af þeim 234 börnum sem fengu meðferð í skammtímarannsókninni með samanburði við lyfleysu tóku 220 þátt í langtímaframlagsrannsókninni. Þátttakendur sem fengu virka meðferð með síldenafili héldu áfram á sömu meðferðaráætlun en einstaklingum í lyfleysuhópnum í skammtímarannsókninni var slembiráðað á ný í meðferð með síldenafili.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru meðan á skammtíma- og langtímarannsóknunum stóð voru alla jafna svipaðar þeim sem komu fram í skammtímarannsókninni. Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá >10% af 229 þátttakendum í meðferð með síldenafili (allar skammtastærðir, þ.m.t. 9 sjúklingar sem ekki héldu áfram þátttöku í langtímarannsókninni) voru sýking í efri hluta öndunarvegjar (31%), höfuðverkur (26%), uppköst (22%), berkjubólga (20%), kokbólga (18%), hiti (17%), niðurgangur (15%), inflúensa og blóðnasir (12% hvor um sig). Flestar þessara aukaverkana töldust vægar til miðlungs alvarlegar.

Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir hjá 94 (41%) þeirra 229 sjúklinga sem fengu síldenafil. Af þeim 94 sjúklingum sem tilkynnt var um alvarlega aukaverkun, voru 14/55 (25,5%) í hópnum sem fékk litla skammta, 35/74 (47,3%) í hópnum sem fékk miðlungs skammta og 45/100 (45%) í hópnum sem fékk stóra skammta. Algengustu alvarlegu aukaverkanir sem komu fyrir með tíðni ≥1% hjá sjúklingum sem fengu síldenafil (í öllum skammtastærðum) voru lungnabólga (7,4%), hjartabilun og lungnaháþrýstingur (5,2% hvor), sýkingar í efri hluta öndunarvegjar (3,1%), bilun í hægri slegli og maga- og þarmabólga (2,6% hvor), yfirlíð, berkjubólga, berkjulungnabólga og lungnaslagæðaháþrýstingur (2,2% hver), brjóstverkur og tannáta (1,7% hvor) og hjartalost (cardiogenic shock), maga- og þarmabólga vegna veirusýkingar og þvaggfærasýkingar (1,3% hver).

Eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir voru taldar tengjast meðferðinni: garna- og ristilbólga, krampi, ofnæmi, sog (stridor), súrefnisskortur, heyrnarleysi vegna skyntaugakvilla (neurosensory deafness) og sleglataktruflanir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu í einum skammti allt að 800 mg voru aukaverkanir sambærilegar og þær sem komu fram við lægri skammta, en þær voru tíðari og alvarlegri. Eftir töku eins 200 mg skammts jókst tíðni aukaverkana (höfuðverkur, roði/hitasteypur, svimi, meltingartruflanir, nefstífla og sjóntruflanir).

Við ofskömmun skal meðhöndla einkenni eftir þörfum. Blóðskilun eykur sennilega ekki úthreinsun lyfsins þar sem síldenafíl er í miklum mæli bundið plasmapróteinum og skilst ekki út í þvagi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf við rístruflunum, ATC-flokkur: G04B E03.

Verkunarháttur

Síldenafíl er öflugur og sértækur hemill fosfódiesterasa af gerð 5 (PDE5), sem er sértækur fyrir cGMP, og veldur niðurbroti cGMP. Ensímið PDE5 finnst í stinningarvef getnaðarlíms og auk þess æðakerfi lungna. Síldenafíl eykur þess vegna cGMP og veldur slökun í sléttum vöðvum í lungnaeðum. Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting getur þetta leitt til æðavíkkunar í lungnaeðum og í minna mæli til almennrar æðavíkkunar.

Lyfhrif

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að síldenafíl er sértækt fyrir PDE5. Áhrif þess á PDE5 eru meiri en á aðra þekktu fosfódiesterasa. Sértæknin er 10 sinnum meiri en fyrir PDE6, sem hefur áhrif á skynjun ljóss í sjónu (retina). Sértæknin er 80 sinnum meiri en fyrir PDE1 og meira en 700 sinnum fyrir PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Sér í lagi hefur síldenafíl meira en 4.000 sinnum sértækari verkun á PDE5 en á PDE3, sem er sú ísómynd fosfódiesterasa, sem er sértæk fyrir cAMP, sem hefur áhrif á stjórnun á samdráttarkrafti hjartans.

Síldenafíl hefur væga og tímabundna blóðþrýstingslækkandi verkun sem í flestum tilvikum hefur ekki klíníska þýðingu. Hjá sjúklingum með háþrýsting, sem fengu að staðaldri 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring, var meðaltalslækkun slagbils- og þanbilsþrýstings 9,4 mm Hg og 9,1 mm Hg talið í sömu röð. Eftir langvarandi notkun 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting komu fram minni áhrif til lækkunar blóðþrýstings (lækkun um 2 mm Hg á bæði slagbils- og þanbilsþrýstingi). Ekki kom fram nein lækkun á þanbils- eða slagbilsþrýstingi eftir ráðlagða skammta þ.e. 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring.

Eftir einn skammt af allt að 100 mg síldenafíli sáust engar breytingar á hjartarafriti (ECG) hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir langvarandi notkun 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting var ekki greint frá klínískt marktækum breytingum á hjartarafriti.

Í rannsókn á blóðaflfræðilegum (hemodynamic) áhrifum staks 100 mg skammts síldenafíls hjá 14 sjúklingum með alvarlegan kransæðasjúkdóm (>70% þrenging í a.m.k. einni kransæð) lækkaði

meðaltalshvildarslagsbilsþrýstingur um 7% og þanbilsþrýstingur um 6%, samanborið við upphafsgildi. Meðallungnaslagbilsþrýstingur lækkaði um 9%. Síldenafil hafði ekki áhrif á afköst hjartans og minnkaði ekki blóðflæði í þrengdum kransæðum.

Væg tímabundin breyting á hæfni til að greina á milli lita (blár/grænn) hefur komið fram hjá nokkrum einstaklingum við mælingar með Farnsworth-Munsell 100 litaprófi 1 klst. eftir inntöku 100 mg skammts, en þó án greinilegra áhrifa 2 klst. eftir töku lyfsins. Talið er að þessi breyting á hæfni til litaskynjunar sé vegna hömlunar á PDE6, sem kemur að skynjun ljóss í sjónu. Síldenafil hefur engin áhrif á sjónskerpu eða hæfni til greiningar á skilum skugga og ljóss. Í lítilli samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum (n=9) með skráða, snemmkomna aldurstengda hrörnun í augnbotnum (macular degeneration) olli síldenafil (einn 100 mg skammtur) engum marktækum breytingum í sjónprófum (sjónskerpa, Amsler möskvar, aðgreining lita á götuvatnum, Humphrey sjónsviðsmælir og ljósáreiti (photostress)).

Klínísk verkun og öryggi

Verkun hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH)

Slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn við lyfleysu var gerð á 278 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum og með lungnaslagæðaháþrýsting eftir skurðaðgerð vegna meðfædds hjartagalla. Sjúklingum var slembiráðað í einn af fjórum meðferðarhópum: lyfleysu, síldenafil 20 mg, síldenafil 40 mg eða síldenafil 80 mg, þrisvar á sólarhring. Af 278 slembiröðuðum sjúklingum fengu 277 a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu. Rannsóknarhópurinn samanstóð af 68 (25%) karlmönnum og 209 (75%) konum með meðalaldur 49 ár (á bilinu 18-81 árs) og upphafsgildi eftir 6 mínútna göngupróf var milli 100 og 450 metrar (meðalgildi: 344 metrar). 175 sjúklingar (63%) sem tóku þátt í rannsókninni voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, 84 (30%) voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum og 18 (7%) voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting í kjölfar skurðaðgerðar vegna meðfædds hjartagalla. Flestir sjúklinganna voru samkvæmt flokkun WHO í starfhæfnisflokkum II (107/277, 39%) eða III (160/277, 58%) með meðalupphafsgildi metið út frá gönguprófi, 378 metrar annars vegar og 326 metrar hins vegar; í upphafi voru færri sjúklingar í starfhæfnisflokkum I (1/277, 0,4%) eða IV (9/277, 3%). Sjúklingar með útstreymisprot <45% eða <0,2 styttingarbrot vinstra slegils voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Síldenafil (eða lyfleysa) var gefið til viðbótar annarri meðferð sem gat verið blanda af segavarnarlyfjum, dígoxíni, kalsíumgangaloka, þvagræsilyfi eða súrefni. Notkun prostacýklína, prostacýklín hliðstæðra lyfja, endópelín viðtakahemla (endothelin receptor antagonists) var ekki leyfð sem viðbótarmeðferð og heldur ekki uppbótarmeðferð með argíníni. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með bósentani án árangurs voru útilokaðir frá rannsókninni.

Frumendapunktur (the primary efficacy endpoint) var breyting á 6 mínútna gönguvegalengd (6-minute walk distance, 6MWD) eftir 12 vikur, miðað við upphafsgildi. Tölfræðilega marktækur munur á 6MWD kom fram í öllu þremur hópnum sem fengu síldenafil samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu. Eftir að leiðrétt hefur verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á 6MWD vera 45 metrar ($p < 0,0001$), 46 metrar ($p < 0,0001$) og 50 metrar ($p < 0,0001$) eftir síldenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg skammta þrisvar á sólarhring, talið í sömu röð. Enginn marktækur munur var á áhrifum mismunandi skammta af síldenafili. Hjá sjúklingum með upphafsgildi 6MWD < 325 m sást aukin verkun af stærri skömmtum (58 metrar hjá þeim sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 65 metrar hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 87 metrar hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring, eftir að gildi höfðu verið leiðrétt með tilliti til gilda hjá þeim sem fengu lyfleysu).

Marktæk aukning á 6MWD kom fram hjá hópnum sem fékk 20 mg, samkvæmt greiningu eftir starfhæfnisflokkun WHO. Eftir að leiðrétt hafði verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á gönguvegalengd vera 49 metrar ($p = 0,0007$) hjá starfhæfnisflokkum II og 45 metrar ($p = 0,0031$) hjá starfhæfnisflokkum III.

Aukning á 6MWD kom greinilega fram eftir 4 vikna meðferð og hélt áfram eftir 8 og 12 vikur. Samræmi var á niðurstöðum hjá ýmsum undirhópum miðað við orsök (lungnaslagæðaháþrýsting af

óþekktri orsök, eða lungnaslagæðaháþrýsting tengdum bandvefssjúkdómum), starfhæfniflokkun WHO, kyn, kynþátt, staðsetningu, meðalháþrýstingsgildi í lungnaslagæð (PAP) og mótstöðu í lungnaæðum (pulmonary vascular resistance indices (PVRI)).

Tölfræðilega marktæk lækkun á meðalgildi lungnaslagæðaháþrýstings og mótstöðu í lungnaæðum (PVR) náðist hjá öllum sjúklingahópum sem fengu síldenafil samanborið við lyfleysu. Meðalgildi lungnaslagæðaháþrýstings þegar bóúð var að leiðrétta fyrir lyfleysu var - 2,7 mmHg ($p=0,04$) hjá þeim sem fengu 20 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring, - 3,0 mmHg ($p=0,01$) hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og - 5,1 mmHg ($p<0,0001$) hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring. Áhrif á PVR þegar bóúð var að leiðrétta fyrir lyfleysu voru -178 dyne.sek/cm⁵ ($p=0,0051$) hjá þeim sem fengu 20 mg af síldenafili þrisvar á sólarhring, -195 dyne.sek/cm⁵ ($p=0,0017$) hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og -320 dyne.sek/cm⁵ ($p<0,0001$) hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring. Hundradshluta minnkun í PVR (11,2% hjá þeim sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 12,9 % hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 23,3 % hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring) var hlutfallslega meiri en minnkun í viðnámi blóðrásarkerfis líkamans (systemic vascular resistance (SVR)) (7,2% hjá þeim sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 5,9 % hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 14,4 % hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring) eftir 12 vikna meðferð. Áhrif síldenafils á dánartíðni eru óþekkt.

Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk hverja skammtastærð af síldenafili (þ.e. 28% þeirra sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 36% þeirra sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 42% þeirra sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring) sýndi bata um a.m.k. einn WHO starfhæfniflokk eftir 12 vikur, borðið saman við þá sem fengu lyfleysu (7 %). Tilsvarandi hlutfallslegar líkur voru 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) og 5,75 ($p<0,0001$).

Niðurstöður rannsókna á langtímalifun hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið lyf áður

Sjúklingum sem tóku þátt í lykilsamanburðarrannsókninni gafst kostur á að taka þátt í opinni langtímaframsókn. Eftir 3 ár fengu 87 % sjúklinganna 80 mg þrisvar á sólarhring. Í lykilsamanburðarrannsókninni fengu alls 207 sjúklingar meðferð með Revatio og var langtímalifun þeirra metin í að minnsta kosti 3 ár. Í þessum hópi var Kaplan-Meier mat á 1 árs lifun 96%, 2 ára lifun 91% og 3 ára lifun 82%. Lifun sjúklinga í starfhæfnisflokk II við upphaf rannsóknarinnar var 99% eftir 1 ár, 91% eftir 2 ár og 84% eftir 3 ár og hjá sjúklingum í starfhæfnisflokk III við upphaf rannsóknarinnar var lifun 94%, eftir 1 ár, 90% eftir 2 ár og 81% eftir 3 ár.

Verkun hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH)(notað samtímis epópróstenóli)

Stýrð slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn við lyfleysu var gerð á 267 sjúklingum með PAH sem voru í meðferð með epópróstenóli í æð. Í PAH sjúklingahópnum voru einnig sjúklingar með PAH af óþekktum orsökum (212/267, 79%) og PAH tengdan bandvefssjúkdómum (55/267, 21%). Flestir sjúklinganna voru samkvæmt flokkun WHO í starfhæfnisflokk II (68/267, 26%) eða III (175/267, 66%), færri sjúklingar voru í flokk I (3/267, 1%) eða IV (16/267, 6%) við upphafsgildi. Starfhæfnisflokkur nokkurra sjúklinga (5/267, 2%), samkvæmt flokkun WHO, var óþekktur. Sjúklingum var af handahófi gefin lyfleysa eða síldenafil (gefið í stöðluðum skömmtum, fyrst 20 mg, síðan 40 mg og loks 80 mg, þrisvar sinnum á sólarhring, að því marki sem það þoldist) gefið samtímis epópróstenóli í æð.

Frumendapunktur (the primary efficacy endpoint) var breyting á 6 mínútna gönguvegalegd eftir 16 vikur, miðað við upphafsgildi. Tölfræðilegur ávinningur var af síldenafíl meðferð samanborið við lyfleysu á 6 mínútna gönguvegalegd. Eftir að leiðrétt hefur verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á gönguvegalegd vera 26 metrar eftir gjöf með síldenafili (95% CI: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Áhrif meðferðar með síldenafili var 38,4 metrar hjá sjúklingum sem voru með upphafsgildi gönguvegalegdar ≥ 325 metrar en hjá sjúklingum með upphafsgildi gönguvegalegdar < 325 metrar voru áhrif meðferðar með lyfleysu 2,3 metrar. Áhrif meðferðar hjá sjúklingum með PAH af óþekktum orsökum var 31,1 metrar samanborið við 7,7 metra hjá sjúklingum með PAH tengdan bandvefssjúkdómum. Munurinn á niðurstöðum á milli þessara slembiröðuðu undirhópa gæti stafað af því hversu takmarkað úrtakið var.

Tölfræðilega marktæk lækkun á meðaltals lungnaslagæðaháþrýstingi (mPAP) sást hjá sjúklingum sem fengu síldenafil samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Eftir að leiðrétt hafði verið m.t.t. lyfleysu gaf meðferð með síldenafili að meðaltali -3,9 mmHg (95% CI: -5,7; -2,1) ($p=0,00003$). Tími fram að klínískri versnun var annar endapunktur rannsóknarinnar og var skilgreindur sem tíminn frá slembiröðun og að fyrsta tilviki klínískrar versnunar (dauða, lungnaígræðslu, upphafi bósentan meðferðar eða klínískrar versnunar sem leiddi til breytinga á epóprostenól meðferð). Meðferð með síldenafili seinkaði marktækt klínískri versnun PAH samanborið við lyfleysu ($p=0,0074$). Klínísk versnun kom fram hjá 23 einstaklingum sem fengu lyfleysu (17,6%) samanborið við 8 einstaklinga sem fengu síldenafil (6,0%).

Langtímagögn um lifun í rannsókninni á notkun samtímis epóprostenóli

Sjúklingar sem hófu þátttöku í rannsókninni á notkun lyfsins til viðbótar meðferð með epóprostenóli voru gjaldgengir til þátttöku í opinni langtíma framhaldsrannsókn. Eftir 3 ár fengu 68 % sjúklinganna 80 mg þrisvar á sólarhring. Alls fengu 134 sjúklingar Revatio í upphaflegu rannsókninni og var fylgst með langtímalifun þeirra að lágmarki í 3 ár. Kaplan-Meier spágildi um lifun í þessu þýði var 92% eftir 1 ár, 81% eftir 2 ár og 74% eftir 3 ár.

Öryggi og verkun hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (við notkun samhliða bósentani)

Slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð á 103 klínískt stöðugum þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting (í WHO starfshæfniflokkum II og III) í meðferð með bósentani sem að lágmarki stóð yfir í þrjá mánuði. Í sjúklingahópnum með lungnaslagæðaháþrýsting voru einnig sjúklingar með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum. Sjúklingum var af handahófi gefin lyfleysa eða síldenafil (20 mg þrisvar á dag) ásamt bósentani (62,5-125 mg tvisvar á dag). Frumendapunkturinn var breyting á 6 mínútna gönguvegalengd eftir 12 vikur, miðað við upphafsgildi. Niðurstöðurnar benda til þess að enginn marktækur munur sé á meðaltalsbreytingu á 6 mínútna gönguvegalengd, miðað við upphafsgildi, milli síldenafil (20 mg þrisvar á dag) og lyfleysu (13,62 m (95% CI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95% CI: -1,78 til 29,95), í þeirri röð).

Mismunur á 6 mínútna gönguvegalengd kom fram hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum. Meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi hjá þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök (67 þátttakendur) voru 26,39 m (95% CI: 10,70 til 42,08) í hópnum sem fékk síldenafil og 11,84 m (95% CI: -8,83 til 32,52) í hópnum sem fékk lyfleysu. Hins vegar voru meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi hjá þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum (36 þátttakendur) -18,32 m (95% CI: -65,66 til 29,02) í hópnum sem fékk síldenafil og 17,50 m (95% CI: -9,41 til 44,41) í hópnum sem fékk lyfleysu.

Á heildina litið voru aukaverkanirnar yfirleitt svipaðar hjá báðum meðferðarhópnum (sílidenafil með bósentani annars vegar og hins vegar bósentan eitt sér) og í samræmi við þekkt öryggi síldenafil þegar það er notað í einlyfja meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Börn

Lungnaslagæðaháþrýstingur

Alls voru 234 sjúklingar á aldrinum 1 til 17 ára meðhöndlaðir í slembiraðaðri, tvíblindri fjölsetra rannsókn á skammtastærðum hjá samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu. Sjúklingar (38% karlkyns og 62% kvenkyns) vógu ≥ 8 kg og höfðu lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktum orsökum [33%], eða tengdan meðfæddum hjartagöllum [tenging milli slagæða- og lungnablóðrásar 37%, eftir skurðaðgerð 30%]. Í þessari rannsókn voru 63 af 234 (27 %) sjúklingum yngri en 7 ára (lítill skammtur af síldenafili = 2; miðlungs skammtur = 17; stór skammtur = 28; lyfleysa = 16) og 171 af 234 (73%) sjúklingum voru 7 ára eða eldri (lítill skammtur af síldenafili = 40; miðlungs skammtur = 38; stór skammtur = 49; lyfleysa = 44). Flestir sjúklingar voru í WHO starfshæfnisflokki I (75/234, 32%) eða II (120/234, 51%) við upphaf rannsóknar; færri sjúklingar voru í starfshæfnisflokki

III (35/234, 15%) eða IV (1/234, 0,4%); WHO starfshæfnisflokkur var ekki þekktur fyrir nokkra sjúklinga (3/234, 1,3%).

Sjúklingar höfðu ekki áður fengið sértæka meðferð við lungnaslagæðaháþrýstingi, auk þess sem hvorki notkun prostasýklína, prostasýklín hliðstæðna eða mótverkandi efna fyrir endópelín viðtaka, né argínínuppbótar, nítrata, alfa-blokka eða öflugra CYP450 3A4 hemla var leyfð í rannsókninni.

Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að meta verkun 16 vikna langtímameðferðar með síldenafili til inntöku hjá börnum til að bæta áreynslugetu sem mæld var með hjarta-lungna áreynsluprófi (Cardiopulmonary Exercise Test, CPET) hjá þeim sjúklingum sem höfðu nægilegan þroska til að framkvæma prófið, $n = 115$). Auka mælipunktur voru blóðflæðigildi, einkenni, WHO starfshæfnisflokkun, breytingar á annarri meðhöndlun og mat á lífsgæðum.

Sjúklingum var raðað í meðferðarhópa sem fengu einhverja þriggja meðferða með síldenafili, lítinn (10 mg), miðlungs (10-40 mg) eða stóran (20-80 mg) skammt af Revatio þrisvar á dag, eða lyfleysu. Raunskammtar innan hvers hóps fóru eftir líkamsþyngd (sjá kafla 4.8). Hlutfall sjúklinga sem fengu stuðningsmeðferð við upphaf rannsóknar (segavarnarlyf, dígoxín, kalsíumgangablokka, þvagræsilyf og/eða súrefni) var svipað í samanlögðum hópnum sem fengu síldenafil (47,7%) og í hópnum sem fékk lyfleysu (41,7%).

Aðalmælibreytan var hlutfallsleg breyting á hámarks súrefnisupptöku VO_2 frá upphafi rannsóknar til viku 16 í samanlögðum skammtahópnum, mælt með CPET-prófi og leiðrétt með tilliti til lyfleysu (tafla 2). Alls var unnt að meta 106 af 234 (45%) sjúklingum með CPET-prófi, en það voru börn 7 ára og eldri sem höfðu nægilegan þroska til að framkvæma prófið. Hjá börnum yngri en 7 ára (samanlagður fjöldi sem fékk einhverja skammtastærð af síldenafili = 47; fjöldi sem fékk lyfleysu = 16) var eingöngu unnt að meta aðra mælipunkta. Meðaltalsgildi hámarks súrefnisupptöku (VO_2) við upphaf rannsóknarinnar voru sambærileg í öllum hópnum sem fengu síldenafil (17,37 til 18,03 ml/kg/mín), en aðeins hærri í hópnum sem fékk lyfleysu (20,02 ml/kg/mín). Niðurstöður aðalgreiningarinnar (sameinaðir hópar sem fengu síldenafil bornir saman við hópinn sem fékk lyfleysu) voru ekki tölfræðilega marktækar ($p = 0,056$) (sjá töflu 2). Metinn munur á hópnum sem fékk miðlungs skammt af síldenafili og hópnum sem fékk lyfleysu var 11,33% (95% öryggismörk: 1,72 til 20,94) (sjá töflu 2).

Tafla 2: % Breyting á hámarks VO_2 frá upphafi rannsóknar eftir meðferðarhópum, leiðrétt með tilliti til lyfleysu

Meðferðarhópur	Metinn munur	95 % öryggismörk
Lítill skammtur (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Miðlungs skammtur (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Stór skammtur (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Sameinaðir skammtahópar (n=77) <i>n=29 í lyfleysuhópnum</i>	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19; 15,60

Mat var byggt á ANCOVA og leiðrétt með tilliti til skýribreytanna (covariates) hámarks VO_2 við upphaf rannsóknar, uppruna sjúkdóms og líkamsþyngdar

Skammtatengdur ávinningur sást á viðnámsstuðli lungnablóðrásar (pulmonary vascular resistance index, PVRI) og meðalblóðþrýstingi í lungnaslagæð (mean pulmonary arterial pressure, mPAP). Hjá hópnum sem fengu miðlungs og stóra skammta af síldenafili sást lækkun á PVRI miðað við hópinn sem fékk lyfleysu, um 18% (95% öryggismörk: 2% til 32%) hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og um 27% (95% öryggismörk: 14% til 39%) hjá hópnum sem fékk stóra skammta; en munur á hópnum sem fékk litla skammta af síldenafili og hópnum sem fékk lyfleysu var ekki marktækur (2% munur). Breytingar á mPAP frá upphafi rannsóknar, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu, voru -3,5 mmHg (95% öryggismörk: -8,9; 1,9) hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta af síldenafili og -7,3 mmHg (95% öryggismörk: -12,4; -2,1) hjá hópnum sem fékk stóra skammta af síldenafili; munur á hópnum sem fékk litla skammta af síldenafili og hópnum sem fékk lyfleysu var lítill (1,6 mmHg munur). Bati sást á hjartaútfalli (cardiac index) hjá öllum þremur hópnum sem fengu

sildenafil borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu, 10% hjá hópnum sem fékk litla skammta, 4% hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og 15% hjá hópnum sem fékk stóra skammta.

Marktækur ávinningur varðandi starfshæfnisflokkun, borið saman við lyfleysu, sást aðeins hjá sjúklingum sem fengu stóra skammta af sildenafili. Hlutfallslegar líkur á ávinningi borið saman við lyfleysu voru 0,6 fyrir hópinn sem fékk litla skammta af sildenafili (95% öryggismörk: 0,18; 2,01), 2,25 fyrir hópinn sem fékk miðlungs skammta (95% öryggismörk: 0,75; 6,69) og 4,52 fyrir hópinn sem fékk stóra skammta (95% öryggismörk: 1,56; 13,10).

Gögn úr langtímaframhaldsrannsókn

Af þeim 234 börnum sem fengu meðferð í skammtímarannsókninni með samanburði við lyfleysu tóku 220 þátt í langtímaframhaldsrannsókninni. Þátttakendum sem höfðu verið í lyfleysuhópnum í skammtímarannsókninni var slembiraðað á ný í meðferð með sildenafili; sjúklingar sem vógu ≤ 20 kg voru settir í hópana sem fengu miðlungs eða stóra skammta (1:1) en sjúklingar sem vógu > 20 kg voru settir í hópana sem fengu litla, miðlungs eða stóra skammta (1:1:1). Af samtals 229 þátttakendum sem fengu sildenafil voru 55 í lágskammtahópnum, 74 í hópnum sem fékk miðlungsskammta og 100 í hópnum sem fékk stóra skammta. Heildartímalengd meðferðar frá upphafi tvíblinda hlutans fyrir einstaka þátttakendur var á bilinu 3 til 3.129 dagar í skammtíma- og langtímarannsóknunum. Miðgildi fyrir lengd meðferðar með sildenafili hjá meðferðarhópnum sem fékk sildenafil var 1.696 dagar (að undanskildum þeim 5 þátttakendum sem fengu lyfleysu í tvíblinda hlutanum og fengu ekki meðferð í langtímaframhaldsrannsókninni).

Kaplan-Meier mat á lifun eftir 3 ár meðal sjúklinga sem vógu > 20 kg við upphaf rannsóknarinnar var 94% hjá hópnum sem fékk litla skammta, 93% hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og 85% hjá hópnum sem fékk stóra skammta; mat á lifun meðal sjúklinga sem vógu ≤ 20 kg við upphaf rannsóknarinnar var 94% hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og 93% hjá hópnum sem fékk stóra skammta (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðan á rannsókninni stóð var tilkynnt um 42 dauðsföll, ýmist meðan á meðferð stóð eða tilkynnt var um þau við eftirfylgni sem viðhöfð var til að fylgjast með afdrifum þátttakenda. 37 dauðsföll höfðu orðið áður en eftirlitsnefnd með rannsókninni lagði til að skammtar væru minnkaðir hjá sjúklingum, vegna greinilegrar fjölgunar dauðsfalla með stækkandi skömmtum af sildenafili. Af þessum 37 dauðsföllum var fjöldinn (%) 5/55 (9,1%) í hópnum sem fékk litla skammta, 10/74 (13,5%) í hópnum sem fékk miðlungs skammta og 22/100 (22%) í hópnum sem fékk stóra skammta af sildenafili. Síðar var tilkynnt um 5 dauðsföll til viðbótar. Dánarorsakir tengdust lungnaslagæðaháþrýstingi. Ekki á að nota stærri skammta en ráðlagt er handa börnum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hámarks VO_2 var metin 1 ári eftir upphaf rannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu. Hjá þeim sjúklingum sem fengu sildenafil og höfðu nægilegan þroska til að framkvæma CPET-prófið hafði hámarks VO_2 ekki versnað frá upphafi sildenafilmeðferðar hjá 59/114 sjúklingum (52%). Ennfremur hafði WHO starfshæfnisflokkun haldist óbreytt eða batnað í mati eftir 1 ár hjá 191 af 229 sjúklingum (83%) sem fengu sildenafil.

Viðvarandi nýburalungnaháþrýstingur

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á tveimur samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu, var gerð hjá 59 nýburum með viðvarandi nýburalungnaháþrýsting (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) eða öndunarbílun með súrefnisshorti (hypoxic respiratory failure, HRF) og í hættu á að fá viðvarandi nýburalungnaháþrýsting með súrefnisstuðul (oxygenation index) >15 og <60 . Aðalmarkmiðið var að meta verkun og öryggi við gjöf sildenafil í bláæð til viðbótar við nituroxíð til innöndunar (iNO), borið saman við iNO eingöngu.

Sameiginlegar aðalmælibreytur voru tíðni meðferðarbrests, sem skilgreindur var sem þörf fyrir viðbótarmeðferð við viðvarandi nýburalungnaháþrýstingi, þörf fyrir hjarta- og lungnavél (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) eða dauðsfall meðan á rannsókninni stóð; og tími í meðferð með iNO eftir að byrjað var að gefa rannsóknarlyf í æð hjá sjúklingum þar sem ekki varð

meðferðarrestur. Munur á tíðni meðferðarrests milli meðferðarhópanna tveggja var ekki tölfræðilega marktækur (27,6% í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og 20,0% í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu). Hjá sjúklingum þar sem ekki varð meðferðarrestur var meðaltímalengd meðferðar með iNO eftir að byrjað var að gefa rannsóknarlyf í æð sú sama fyrir báða meðferðarhópana, u.þ.b. 4,1 dagar.

Tilkynnt var um aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 22 þáttakendum (75,9%) í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og 19 þáttakendum (63,3%) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu og um alvarlegar aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 7 þáttakendum (24,1%) í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og 2 þáttakendum (6,7%) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um að kæmu fram við meðferðina voru lágþrýstingur (8 þátttakendur [27,6%]), blóðkalíumlækkun (7 þátttakendur [24,1%]), blóðleysi og fráhrarfsheilkenni (4 þátttakendur [13,8%] hvor aukaverkun) og hægsláttur (3 þátttakendur [10,3%]) í hópnum sem fékk iNO + síldenafil í bláæð og loftbrjóst (4 þátttakendur [13,3%]), blóðleysi, bjúgur, hækkað gildi gallrauða í blóði, hækkað gildi C-virks próteins í blóði og lágþrýstingur (3 þátttakendur [10,0%] hver aukaverkun) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Síldenafil frásogast hratt. Hámarksblóðþéttni næst innan 30 til 120 mínútna (miðgildi 60 mínútur) eftir inntöku á fastandi maga. Nýting (absolute bioavailability) eftir inntöku er að meðaltali 41% (frá 25-63%). Við inntöku síldenafils skammta þrisvar á sólarhring jókst AUC og C_{max} í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 20-40 mg. Eftir inntöku á 80 mg skömmtum þrisvar á sólarhring kom fram meiri aukning í plasmastyrk síldenafils en í hlutfalli við skammta. Aðgengi (bioavailability) síldenafils hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring, var að meðaltali 43% hærra (90% CI: 27%-60%) samanborið við lægri skammtana.

Þegar síldenafil er tekið inn samtímis mat dregur úr frásogshraða þannig að T_{max} næst að meðaltali um 60 mínútum síðar og C_{max} lækkar að meðaltali um 29%, en umfang frásogs (frásogað magn) minnkaði ekki marktækt (AUC minnkaði um 11%).

Dreifing

Dreifingarrúmmál (V_{ss}) síldenafils við stöðuga þéttni er að meðaltali 105 l, sem bendir til þess að efnið dreifist út í vefi. Eftir inntöku á 20 mg þrisvar á sólarhring er meðaltalshámarksþéttni síldenafils í plasma við jafnvægi um 113 ng/ml. Síldenafil og aðalumbrotsefni þess, sem finnst í blóði N-desmetýlsíldenafil, eru um það bil 96% bundin við plasmaprótein. Próteinbinding er óháð heildarþéttni efnanna.

Umbrot

Síldenafil umbrotnar aðallega fyrir tilstilli ísóensímanna CYP3A4 (aðalumbrot) og CYP2C9 (í minna mæli) í frymisneti í lifrar. Aðalumbrotsefnið í blóði myndast við N-desmetýleringu síldenafils. Þetta umbrotsefni er álíka fosfódiesterasa sértækt og síldenafil og verkun þess *in vitro* gagnvart PDE5 er um 50% af verkun síldenafils. N-desmetýl umbrotsefnið umbrotnar enn frekar og er helmingunartími þess þá um 4 klst. Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH) er plasmþéttni N-desmetýl umbrotsefnisins um það bil 72% af plasmþéttni síldenafils eftir 20 mg skammta þrisvar á sólarhring (sem þýðir að umbrotaefni leggi til 36% af lyfhrifum síldenafils). Eftirfylgjandi áhrif á verkun er óþekkt.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun síldenafils er 41 l/klst. og helmingunartíminn er 3-5 klst. Eftir inntöku síldenafils eða gjöf þess í æð skilst það út sem umbrotsefni, einkum með hægðum (um 80% af gefnum skammti eftir inntöku) og í minna mæli með þvagi (um 13% af gefnum skammti eftir inntöku).

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum (65 ára og eldri) kom í ljós að úthreinsun síldenafils er lægri, þannig að blóðþéttni síldenafils og hins virka N-desmetýl umbrotsefnis var um það bil 90% hærri en hjá yngri heilbrigðum sjálfboðaliðum (18-45 ára). Vegna mismunandi próteinbindingar hjá mismunandi aldurshópum var hliðstæð aukning á þéttni óbundins síldenafils í blóði um 40%.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með vægt- til meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun = 30-80 ml/mín.) breyttust lyfjahvörf ekki eftir inntöku 50 mg skammts í eitt skipti. Hjá sjálfboðaliðum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.) minnkaði úthreinsun síldenafils og leiddi til meðaltals hækkunar á AUC og C_{max} um 100% og 88% miðað við sjálfboðaliða í sama aldurshópi og með eðlilega nýrnastarfsemi. Auk þessa hækkðu AUC og C_{max} -gildi N-desmetýl umbrotsefnisins marktækt, eða um 200% og 79% talið í sömu röð.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með væga- til meðalsvæsna skorpulifur (Child-Pugh A og B) minnkaði úthreinsun síldenafils sem leiddi til aukningar á AUC (85%) og C_{max} (47%) samanborið við sjálfboðaliða í sama aldurshópi án skertrar lifrarstarfsemi. Auk þess hækkðu gildi AUC og C_{max} fyrir N-desmethyl umbrotsefnið umtalsvert eða um 154% og 87% talið í sömu röð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf síldenafils hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjahvörf hjá sjúklingabýðinu

Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting reyndist meðaltals blóðþéttni við jafnvægi vera 20-50% meiri en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir 20-80 mg skammta þrisvar sinnum á sólarhring. Samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða varð tvöföldun á C_{min} . Þetta bendir til þess að úthreinsun sé minni og/eða aðgengi eftir inntöku síldenafils sé meira hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Börn

Greining á lyfjahvörfum síldenafils hjá sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á lyfinu hjá börnum sýndi að hjá börnum hefur líkamsþyngd forspárgildi varðandi útsetningu fyrir lyfinu. Helmingunartími síldenafils í plasma var metinn á bilinu 4,2 til 4,4 klukkustundir fyrir sjúklinga með líkamsþyngd á bilinu 10 til 70 kg og kom enginn munur í ljós sem talinn var geta haft klíníska þýðingu. C_{max} eftir stakan 20 mg skammt af síldenafili til inntöku var metið sem 49 ng/ml hjá 70 kg sjúklingum, 104 ng/ml hjá 20 kg sjúklingum og 165 ng/ml hjá 10 kg sjúklingum. C_{max} eftir stakan 10 mg skammt af síldenafili til inntöku var metið sem 24 ng/ml hjá 70 kg sjúklingum, 53 ng/ml hjá 20 kg sjúklingum og 85 ng/ml hjá 10 kg sjúklingum. T_{max} var metið sem u.þ.b. 1 klukkustund og var nánast óháð líkamsþyngd.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á æxlun og þroskun.

Hjá rottuungum sem fengu fyrir og eftir fæðingu 60 mg/kg síldenafils kom fram minni fæðingarþyngd, minni þyngd á fyrsta degi og minnkaðar lífslíkur á fjórða degi eftir skammta sem gefa um það bil fimmtíufalda útsetningu (exposure) miðað við 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring handa mönnum. Áhrif í forklínískum rannsóknum komu fram eftir skammta sem eru langt fyrir ofan hámarksskammta handa mönnum, hefur þetta litla þýðingu fyrir klíníska notkun hjá mönnum.

Engar aukaverkanir, sem ekki sáust einnig í klínískum rannsóknum en gætu haft þýðingu fyrir klíníska notkun, komu fram hjá dýrum sem fengu lyfið í skömmtum sem samsvara klínískri notkun þess.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mixtúruduft, dreifa:

Sorbitól

Vatnsfrí sítrónusýra

Súkralósi

Natríum sítrat

Xanthan gúmmí

Títan tvíoxíð (E171)

Natríum bensóat (E211)

Vatnsfrí kísilkvoða

Vínberjabragð:

Maltódestrín

Vínberjabykkni

Arabískt gúmmí (gum acacia)

Ananasþykkni

Vatnsfrí sítrónusýra

Náttúruleg bragðefni

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

Eftir blöndun er tilbúin mixtúra stöðug í 30 daga.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Duft

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Mixtúra

Geymið við lægri hita en 30°C eða í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ein 125 ml flaska úr gulbrúnu gleri (með skrúftappa úr pólýprópýleni) inniheldur 32,27 g af mixtúrudufti, dreifu.

Eftir blöndun inniheldur flaskan 112 ml af mixtúru og er gert ráð fyrir að nota 90 ml af því til skömmtunar og gjafar.

Pakkningastærð: 1 flaska.

Hver pakkning inniheldur einnig mælibikar úr pólýprópýleni (kvarðaður til að sýna 30 ml), skammtsprautu úr pólýprópýleni (3 ml) með stimpli úr háþéttipólýetýleni (HDPE) og millistykki úr lágbéttipólýetýleni (LDPE).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

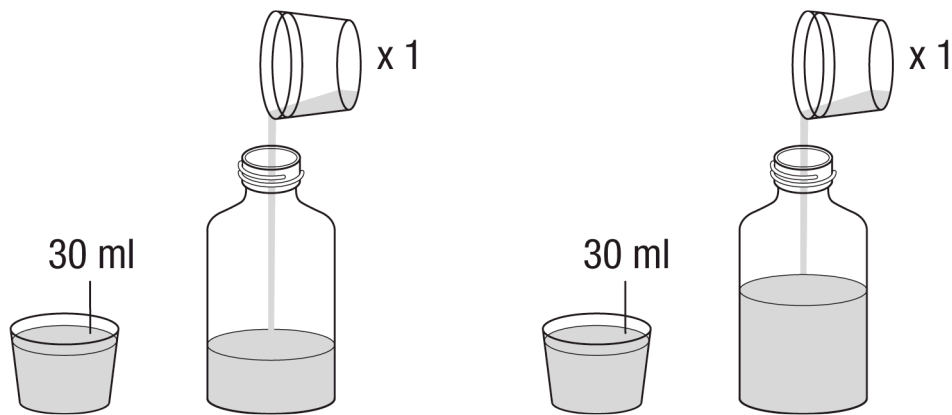
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ráðlagt er að lyfjafræðingur blandi Revatio mixtúruna áður en hún er gefin sjúklingum.

Blöndunarleiðbeiningar

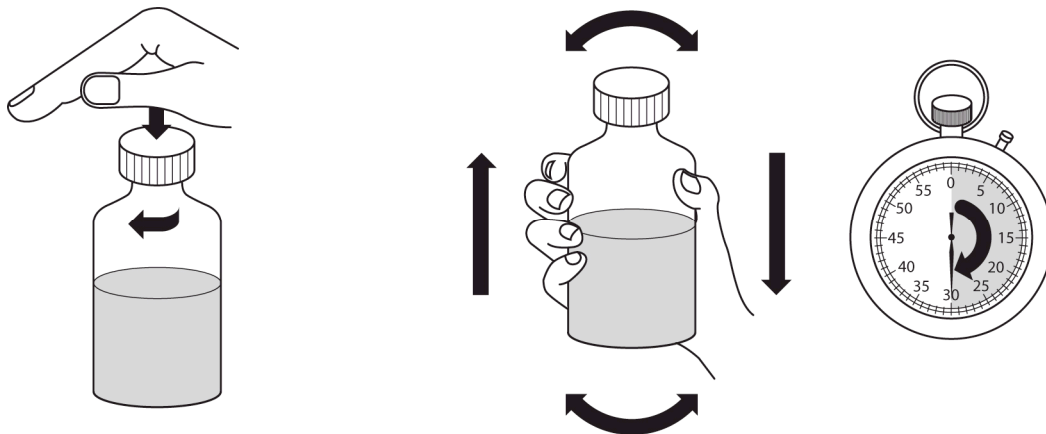
Athugið: Alls á að nota 90 ml (3 x 30 ml) af vatni til að blanda innihald flöskunnar, óháð því hvaða skammtastærð á að taka.

1. Bankið í flöskuna til að losa um duftið.
2. Takið tappann af flöskunni.
3. Mælið 30 ml af vatni með því að fylla mælubikarinn (í öskjunni) að strikinu og hellið vatninu í flöskuna. Mælið aðra 30 ml af vatni með bikarnum og bætið því í flöskuna (Mynd 1).



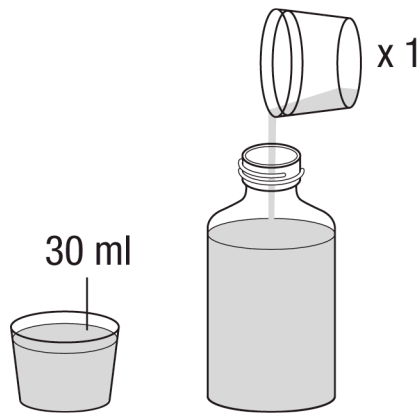
Mynd 1

4. Setjið tappann á flöskuna og hristið hana vandlega í a.m.k. 30 sekúndur (Mynd 2).



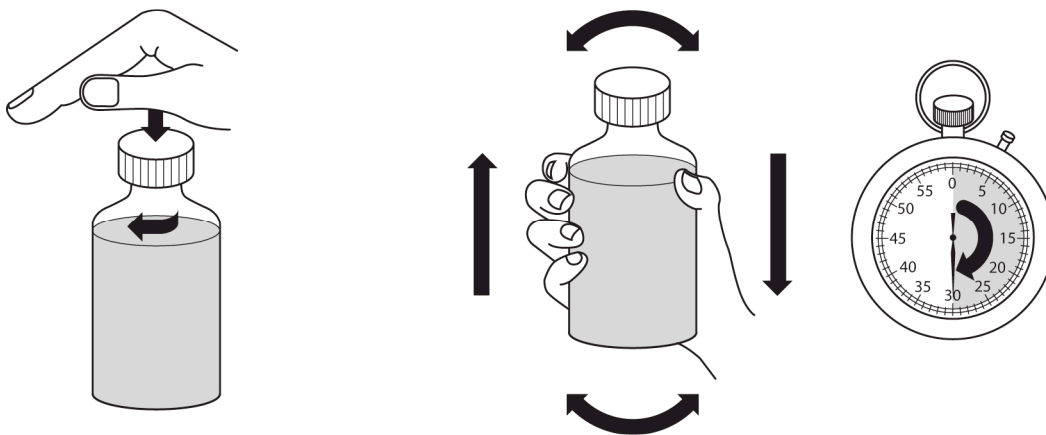
Mynd 2

5. Takið tappann af flöskunni.
6. Mælið aðra 30 ml af vatni með mælubikarnum og bætið því í flöskuna. Alltaf á að nota alls 90 ml (3 x 30 ml) af vatni, óháð því hvaða skammtastærð á að taka (Mynd 3).



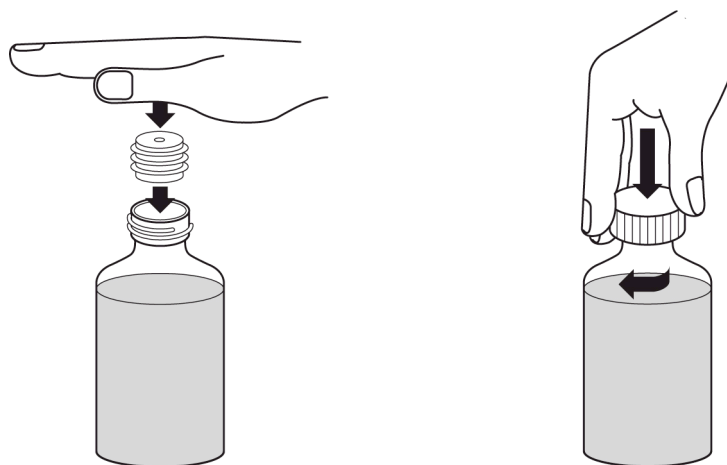
Mynd 3

7. Setjið tappann á flöskuna og hristið hana vandlega í a.m.k. 30 sekúndur (Mynd 4).



Mynd 4

8. Takið tappann af flöskunni.
 9. Þrýstið millistykkinu í stút flöskunnar (eins og sýnt er á mynd 5 hér fyrir neðan). Millistykkið er til þess að hægt sé að fylla skammtasprautuna með mixtúru úr flöskunni. Setjið tappann á flöskuna.



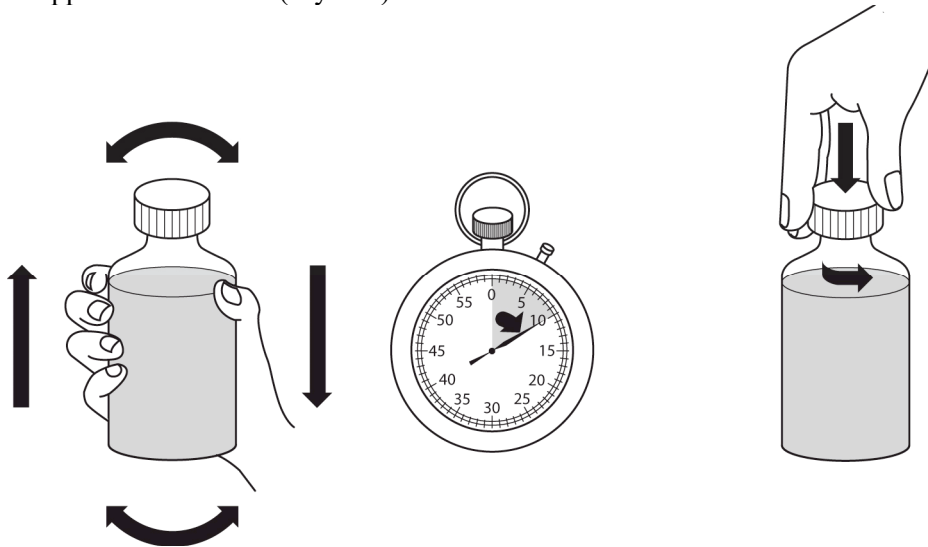
Mynd 5

10. Við blöndunina verður til úr duftinu hvít mixtúra með vínberjabragði. Skrifðið fyrningardagsetningu blandaðrar mixtúru á merkimiða flöskunnar (fyrningardagsetning

blandaðrar mixtúru er 30 dögum eftir blöndun). Eftir þá dagsetningu á að farga allri ónotaðri mixtúru eða skila henni í apótek.

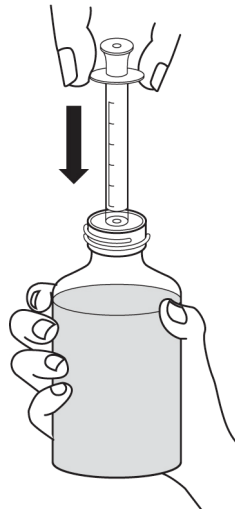
Notkunarleiðbeiningar

1. Hristið lokuðu flöskuna með blandaðri mixtúru vandlega í a.m.k. 10 sekúndur fyrir notkun. Takið tappann af flöskunni (Mynd 6).



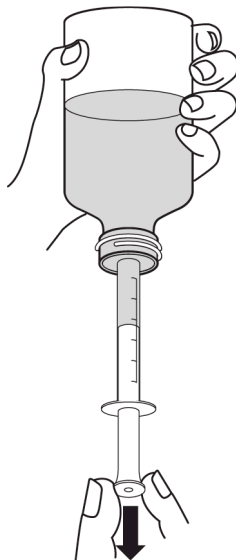
Mynd 6

2. Látið flöskuna standa upprétta á sléttum fleti og stingið enda skammtasprautunnar í millistykkið (Mynd 7).



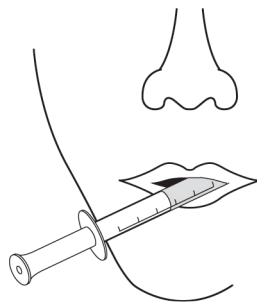
Mynd 7

3. Haldið við sprautuna og snúið flöskunni á hvolf. Dragið sprautustimpilinn hægt að markinu fyrir þá skammtastærð sem á að nota (1 ml er 10 mg skammtur, 2 ml eru 20 mg skammtur). Til að mæla skammtinn nákvæmlega á efri brún stimpilsins að bera við viðeigandi kvarðastrik á skammtasprautunni (Mynd 8).



Mynd 8

4. Ef stórar loftbólur sjást á að þrýsta stimplinum aftur inn og þrýsta þannig lyfinu aftur inn í flöskuna. Endurtakið skref 3.
5. Snúið flöskunni aftur rétt með skammtasprautuna á sínum stað. Fjarlægjið skammtasprautuna úr flöskunni.
6. Stingið enda skammtasprautunnar inn í munninn. Beinið enda sprautunnar að innanverðri kinn. Þrýstið stimplinum HÆGT inn. Ekki sprauta lyfinu snögglega. Ef gefa á barni lyfið á að ganga úr skugga um að barnið sitji eða að haldið sé á því áður en því er gefið lyfið (Mynd 9).



Mynd 9

7. Setjið tappann á flöskuna en látið millistykkið vera áfram í henni. Þvoið skammtasprautuna samkvæmt leiðbeiningunum hér fyrir neðan.

Þrif og geymsla sprautunnar:

1. Þrifa á sprautuna eftir hvern skammt. Takið stimpilinn úr henni og þvoið báða hluta hennar með vatni.
2. Þurrkið sprautuhlutana. Setjið stimpilinn aftur í sprautuna. Geymið hana á hreinum og öruggum stað ásamt lyfinu.

Eftir blöndun á aðeins að gefa mixtúruna með skammtasprautunni sem fylgir pakkningunni. Ítarlegri upplýsingar eru í fylgiseðli lyfsins.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/318/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. október 2005.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. september 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á: <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi þarf að semja um atriði er varða eftirlitsdreifingakerfi við lögbært yfirvald í hverju landi og koma á fót slíkri áætlun í hverju aðildarríki fyrir 20 ml hettuglös af Revatio 0,8 mg/ml stungulyfi, lausn. Þetta er til þess gert að tryggja að allir þeir lækningar sem ætla að ávísa eða afgreiða Revatio 0,8 mg/ml stungulyf, lausn fái eftirfarandi gögn, áður en lyfinu er ávísað:

- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Afrit af samantekt á eiginleikum lyfs (SPC)
- Staðlað eyðublað til gagnaskráningar til að auðvelda tilkynningar um tilfelli lágþrýstings og tengdra vandamála

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um lyfjagátaráætlun varðandi hugsanlega hættu á klínískt mikilvægum lágþrýstingi og tengdum vandamálum sem fylla þarf inn í staðlaða gagnaskráningareyðublaðið.

Markaðsleyfishafi þarf að semja um upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk og fyrir hvaða heilbrigðisstarfsfólk upplýsingarnar eru við lögbært yfirvald í hverju aðildarríki áður en 20 ml hettuglós með Revatio 0,8 mg/ml stungulyf, lausn er markaðssett í því landi.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR/ÖSKJUR

1. HEITI LYFS

Revatio 20 mg filmuhúðaðar töflur
Sildenafilífl

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg síldenafíl (sem sítrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 filmuhúðaðar töflur
90 x 1 filmuhúðuð tafla
300 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR) EF MEÐ ÞARF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Revatio 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Revatio 0,8 mg/ml stungulyf, lausn
Sildenafil

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml lausnar inniheldur 0,8 mg sildenafil (sem sítrat). Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 12,5 ml (10 mg sildenafil sem sítrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur glúkósa og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas 10 mg/12,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR) EF MEÐ ÞARF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/318/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Revatio 0,8 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Revatio 0,8 mg/ml stungulyf, lausn
Sildenafil

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml lausnar inniheldur 0,8 mg sildenafil (sem sítrat). Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 12,5 ml (10 mg sildenafil sem sítrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur glúkósa og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas 10 mg/12,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/318/002

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM

INNRI UMBÚÐIR/ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Revatio 20 mg töflur
Sildenafil

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Upjohn

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Revatio 10 mg/ml mixtúruduft, dreifa
Sildenafil

2. VIRK(T) EFNI

Eftir blöndun inniheldur ein flaska 1,12 g af sildenafili (sem sítrat) með endanlegt rúmmál sem er 112 ml.
Hver ml af blandaðri mixtúrunni inniheldur 10 mg af sildenafili (sem sítrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sorbitól.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, dreifa

1 flaska

1 millistykki, 1 mælíþak og 1 skammtasprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR) EF MEÐ ÞARF

Hristið flöskuna vel fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Leiðbeiningar um blöndun:

Bankið í flöskuna til að losa um duftið og fjarlægið tappann.

Bætið við **samtals** 90 ml af vatni (3 x 30 ml) **nákvæmlega eins og lýst er í fylgiseðlinum** og gætið þess að hrista flöskuna vandlega eftir að 60 ml og síðan síðustu 30 ml hefur verið bætt út í. Fjarlægið tappann aftur og þrýstið millistykkinu ofan í stút flöskunnar. Athugið: Fyrnist 30 dögum eftir blöndun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Duft: Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Eftir blöndun: Geymið við lægri hita en 30°C eða í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa. Fargið því sem eftir er af mixtúrunni 30 dögum eftir blöndun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/318/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Revatio 10 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
FLASKA**

1. HEITI LYFS

Revatio 10 mg/ml mixtúruduft, dreifa
Sildenafil

2. VIRK(T) EFNI

Eftir blöndun inniheldur ein flaska 1,12 g af sildenafili (sem sítrat) með endanlegt rúmmál sem er 112 ml.
Hver ml af blandaðri mixtúrunni inniheldur 10 mg af sildenafili (sem sítrat).

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur sorbitól.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, dreifa

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR) EF MEÐ ÞARF

Hristið flöskuna vel fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Leiðbeiningar um blöndun:

Bankið í flöskuna til að losa um duftið og fjarlægið tappann.

Bætið við **samtals** 90 ml af vatni (3 x 30 ml) **nákvæmlega eins og lýst er í fylgiseðlinum** og gætið þess að hrista flöskuna vandlega eftir að 60 ml og síðan síðustu 30 ml hefur verið bætt út í. Fjarlægið tappann aftur og þrýstið millistykkinu ofan í stút flöskunnar. Athugið: Fyrnist 30 dögum eftir blöndun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Duft: Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Eftir blöndun: Geymið við lægri hita en 30°C eða í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa. Fargið því sem eftir er af mixtúrunni 30 dögum eftir blöndun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN EÐA MERKI MARKAÐSLEYFISHAFA**

Upjohn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/318/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Revatio 20 mg filmuhúðaðar töflur Síldenafil

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka þetta lyf. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Revatio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Revatio
3. Hvernig nota á Revatio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Revatio
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Revatio og við hverju það er notað

Revatio inniheldur virka efnið síldenafil, sem er í flokki lyfja sem kölluð eru fosfórdíesterasahemlar af tegund 5 (PDE5).

Revatio lækkar blóðþrýsting í lungum með því að víkka út æðarnar í lungunum.

Revatio er notað til meðferðar á háum blóðþrýstingi í lungnaeðum (lungnaslagæðaháþrýstingi) hjá fullorðnum og börnum og unglíngum á aldrinum 1 til 17 ára.

2. Áður en byrjað er að nota Revatio

Ekki má nota Revatio:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir síldenafili eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar lyf, sem innihalda nítröt eða lyf sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð eins og amýlnítrít. Þessi lyf eru oft notuð til að draga úr óþægindum við brjóstverk (hjartaöng). Revatio getur valdið hættulegri aukningu á verkun þessara lyfja. Láttu lækninn vita ef að þú tekur einhver slík lyf. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing.
- ef þú notar riokígúat. Lyfið er notað til að meðhöndla lugnaháþrýsting (þ.e. háan blóðþrýsting í lungum) og langvarandi blóðrekslungnaháþrýsting (e. chronic thromboembolic pulmonary hypertension (þ.e. hár blóðþrýstingur í lungum vegna blóðtappamyndunar). Komið hefur fram að PDE5 hemlar svo sem Revatio, auka blóðþrýstingslækkandi áhrif lyfsins. Láttu lækninn vita ef þú ert að nota riokígúat eða ert ekki viss um að svo sé.
- ef þú hefur nýlega fengið heilablæðingu eða hjartaáfall eða ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða mjög lágan blóðþrýsting (<90/50 mmHg).
- ef þú notar lyf til meðferðar gegn sveppasýkingum, svo sem ketókónazól eða ítrakónazól eða lyf sem innihalda ritónavír (gegn HIV).

- ef þú hefur einhvern tímann tapað sjón vegna vandamála í blóðflæði til tauga í auga, svokallaðan framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Revatio er notað:

- ef þú ert með bláæðahersl eða þrengingu í lungnabláæð en ekki lungnaslagæðahersl.
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm.
- ef hjartahólf þín starfa ekki eðlilega.
- ef þú ert með háan blóðþrýsting í æðum í lungum.
- ef blóðþrýstingur þinn í hvíld er lágur.
- ef þú tapar miklum vökva úr líkamanum (vökvaþurrð), sem getur gerst ef þú svitnar mikið eða drekkur ekki nóg af vökva. Þetta getur gerst ef þú veikist með hita, uppköstum eða niðurgangi.
- ef þú ert með sjónufreknur (retinitis pigmentosa) (sjaldgæfur ættgengur augnsjúkdómur).
- ef þú ert með kvilla í rauðum blóðkornum (sigðfrumublóðleysi), krabbamein í blóðfrumum (hvítblæði), beinmergskrabbamein (multiple myeloma) eða einhvern sjúkdóm sem tengist getnaðarlimnum eða vansköpun á honum.
- ef þú ert með magasár eða blæðingartruflanir (t.d. dreyrásýki) eða færð gjarnan blóðnasir.
- ef þú tekur lyf við stinningarvandamálum.

Við notkun PDE5 hemla, þ.m.t. síldenafíls, til meðferðar við stinningarvandamálum hafa komið fram eftirtaldar aukaverkanir á augu með óþekktri tíðni; skyndileg, tímabundin eða varanleg, skerðing á sjón að hluta eða fullu á öðru eða báðum augum.

Ef þú verður fyrir skyndilegri sjónskerðingu eða sjónmissi skaltu **hætta töku Revatio og hafa strax samband við lækni** (sjá einnig kafla 4).

Greint hefur verið frá langvarandi og í sumum tilfellum sársaukafullri stinningu getnaðarlims hjá karlmönnum eftir notkun síldenafíls. Ef stinning varir samfellt lengur en 4 klst. skaltu **hætta töku Revatio og hafa strax samband við lækni** (sjá einnig kafla 4).

Sérstök aðgát vegna sjúklinga með nýrna- eða lifrarsjúkdóma

Ef þú hefur nýrna- eða lifrarsjúkdóma skaltu ráðfæra þig við lækinn, þar sem breyta getur þurft skammtastærð.

Börn

Revatio er ekki ætlað börnum yngri en 1 árs.

Notkun annarra lyfja samhliða Revatio

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Lyf sem innihalda nítröt eða lyf sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð, svo sem amýlnítrít (sprengitöflur). Þessi lyf eru oft notuð við hjartaöng eða brjóstverk (sjá kafla 2 Áður en byrjað er að nota Revatio).
- Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar riokígúat.
- Lyf við lungnaháþrýstingi (t.d. bósentan, ilóprost).
- Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (náttúrulyf), rifampicín (notað til meðferðar á bakteríusýkingum), karbamazepín, fenýtóín og fenóbarbital (meðal annars notuð til meðferðar á flogaveiki).
- Blóðþynningarlyf (t.d. warfarín), þó notkun þeirra hafi ekki valdið aukaverkunum.
- Lyf sem innihalda erýtrómýsín, claritrómýsín, telitrómýsín (þessi lyf eru notuð til meðferðar á bakteríusýkingum) sakvínavír (HIV-lyf) eða nefazódón (geðdeyfðarlyf), þar sem minnka getur þurft skammta.
- Alfa-blokka (t.d. doxazócín) vegna háþrýstings eða blöðruhálskirtilsvandamála, þar sem taka þessara tveggja lyfja samtímis getur valdið einkennum sem leiða til lækkaðs blóðþrýstings (t.d. sundli, yfirliðstilfinningu).

Notkun Revatio með mat eða drykk

Þú ættir ekki að drekka greipaldinsafa meðan þú notar Revatio.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Revatio á ekki að nota á meðgöngu nema í brýnni nauðsyn. Konur á barneignaraldri ættu ekki að nota Revatio nema nota einnig viðeigandi getnaðarvarnir. Revatio skilst út í brjóstamjólki í mjög litlu magni og ekki er búist við því að það skaði barnið.

Akstur og notkun véla

Revatio getur valdið svima og haft áhrif á sjónina. Fylgstu með því hvaða áhrif lyfið hefur á þig áður en þú ekur eða notar vélar.

Revatio inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Revatio

Notið lyfið alltaf eins og lækni hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring (á 6-8 klst. fresti) með mat eða án.

Notkun handa börnum og unglungum

Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglunga á aldrinum 1 til 17 ára er annaðhvort 10 mg þrisvar á dag fyrir börn og unglunga sem vega ≤ 20 kg eða 20 mg þrisvar á dag fyrir börn og unglunga sem vega > 20 kg, tekið með eða án matar. Ekki á að gefa börnum stærri skammta. Þetta lyf skal aðeins nota ef gefa á 20 mg þrisvar á dag. Önnur lyfjaform geta hentað betur við lyfjagjöf hjá sjúklingum ≤ 20 kg og öðrum ungum sjúklingum sem geta ekki gleypst töflur.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki á að taka meira af lyfinu en lækni hefur ráðlagt. Ef meira lyf er tekið en ráðlagt hefur verið á að hafa samband við lækni tafarlaust. Hætta á aukaverkunum getur aukist ef of mikið er tekið af lyfinu.

Ef gleymist að taka Revatio

Ef þú gleymir að taka Revatio skammt skaltu taka hann um leið og þú uppgötvar það og halda síðan áfram að taka lyfið eins og venjulega. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Revatio

Ef þú hættir skyndilega að nota Revatio geta einkenni sjúkdómsins orðið verri. Ekki hætta að nota Revatio nema lækni hafi ráðlagt það. Lækni gæti ráðlagt þér að minnka skammta smám saman áður en þú hættir alveg.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana ættir þú að hætta að taka Revatio og hafa tafarlaust samband við lækni (sjá einnig kafla 2):

- ef vart verður við skerta sjón að hluta eða fullu (tíðni ekki þekkt)
- ef þú færð stinngu, sem varir samfellt í meira en 4 klukkustundir. Greint hefur verið frá langvarandi og stundum sársaukafullri stinngu hjá karlmönnum sem hafa tekið sildenafil (tíðni ekki þekkt).

Fullorðnir

Mjög algengar aukaverkanir sem (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) voru höfuðverkur, andlitsroði, meltingartregða, niðurgangur og verkir í handleggjum eða fótleggjum.

Meðal algengra aukaverkana (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru: sýkingar undir húð, flensulík einkenni, bólga í ennisholum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), vökvasöfnun, erfiðleikar með svefn, kvíði, mígreni, skjálfti, náladolalík tilfinning, brunatilfinning, minnkað snertiskyn, blæðing í augnbotnum, áhrif á sjón, þokusýn og ljósnæmi, áhrif á litasjón, erting í augum, blóðsprungin augu/rauð augu, svimi, berkjubólga, blóðnasir, nefrennsli, hósti, nefstífla, magabólgur, maga- og garnabólga, brjóstsviði, gyllinæð, uppþemba, munnþurrkur, hárlós, roði í húð, nætursviti, vöðvaverkir, bakverkur og hækkaður líkamshiti.

Meðal sjaldgæfra aukaverkana (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru: minnkuð sjónskerpa, tvísýni, óeðlileg tilfinning í augum, blæðing frá getnaðarlim, blóð í sæði og/eða í þvagi, og brjóstastækkun hjá karlmönnum.

Einnig hefur verið greint frá útbrotum, skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnarleysi og lækkun blóðþrýstings, en tíðni er ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Börn og unglingar

Algengt var að tilkynnt hafi verið um eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir (hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum); lungnabólga, hjartabilun, bilun í hægri hluta hjartans, hjartatengt lost, hár blóðþrýstingur í lungum, brjóstverkur, yfirlíð, sýking í öndunarferum, berkjubólga, veirusýking í maga eða þörmum, þvagfærasýking og tannskemmdir.

Sjaldgæft var að tilkynnt hafi verið um eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir (hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum), sem voru taldar tengjast meðferðinni; ofnæmisviðbrögð (svo sem útbrot, þroti í andliti, vörum og tungu, öngljóð, öndunar- eða kyngingarerfiðleikar), krampi, óreglulegur hjartsláttur, heyrnarskerðing, mæði, bólga í meltingarvegi, hvæsandi öndunarhljóð vegna skerts loftflæðis.

Mjög algengt var að tilkynnt hafi verið um aukaverkanirnar (hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) höfuðverk, uppköst, sýkingu í hálsi, hita, niðurgang, flensu og blóðnasir.

Algengt var að tilkynnt hafi verið um aukaverkanirnar (hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) ógleði, aukna stinngu getnaðarlims, lungnabólgu og nefrennsli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Revatio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Revatio inniheldur:

- Virka innihaldsefnið er síldenafíl. Hver tafla inniheldur 20 mg af síldenafíli (sem sítrat).
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi, kalsíumhýdrógenfosfat (vatnsfrítt), kroskaramellósinatrium, magnesíumsterat.
Filmuhúð: Hýprómellósi, títandíoxíð (E171), mjólkursykureinhýdrat (laktósi), glýserólþríasetat.

Lýsing á útliti Revatio og pakkningastærðir

Revatio filmuhúðaðar töflur eru hvítar og kringlóttar. Töflurnar eru merktar með „PFIZER“ á annarri hliðinni og „RVT 20“ á hinn. Töflurnar eru fáanlegar í öskjum með 90 þynnupökkuðum töflum, 90 x 1 töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum og í öskjum með 300 þynnupökkuðum töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон

БългарияТел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s r.o.

Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer OFG Germany GmbH

Tel:+49 (0)800 5500634

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

UPJOHN HELLAS EΠE
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Established Medicine Italy S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel:+351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Revatio 0,8 mg/ml stungulyf, lausn Sildenafil

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka þetta lyf. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Revatio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Revatio
3. Hvernig nota á Revatio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Revatio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Revatio og við hverju það er notað

Revatio inniheldur virka efnið sildenafil, sem er í flokki lyfja sem kölluð eru fosfórdíesterasahemlar af tegund 5 (PDE5).

Revatio lækkar blóðþrýsting í lungum með því að víkka út æðarnar í lungunum.

Revatio er notað til meðferðar á háum blóðþrýstingi í lungnaæðum (lungnaslagæðaháþrýstingi).

Revatio stungulyf, lausn er notað handa sjúklingum sem geta ekki tímabundið tekið Revatio töflur.

2. Áður en byrjað er að nota Revatio

Ekki má nota Revatio:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sildenafili eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar lyf, sem innihalda nítröt eða lyf sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð eins og amýlnítrít. Þessi lyf eru oft notuð til að draga úr óþægindum við brjóstverk (eða hjartaöng). Revatio getur valdið hættulegri aukningu á verkun þessara lyfja. Láttu lækninn vita ef að þú tekur einhver slík lyf. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing.
- ef þú notar riokígúat. Lyfrið er notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting (þ.e. háan blóðþrýsting í lungum) og langvarandi blóðrekslungnaháþrýsting (e. chronic thromboembolic pulmonary hypertension) (þ.e. hár blóðþrýstingur í lungum vegna blóðtappamyndunar). Komið hefur fram að PDE5 hemlar svo sem Revatio, auka blóðþrýstingslækkandi áhrif lyfsins. Láttu lækninn vita ef þú ert að nota riokígúat eða ert ekki viss um að svo sé.
- ef þú hefur nýlega fengið heilablæðingu eða hjartaáfall eða ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða mjög lágan blóðþrýsting (<90/50 mmHg).
- ef þú notar lyf til meðferðar gegn sveppasýkingum svo sem ketókónazól eða ítrakónazól eða lyf sem innihalda ritónavír (gegn HIV).

- ef þú hefur einhvern tímann tapað sjón vegna vandamála í blóðflæði til tauga í auga, svokallaðan framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Revatio er notað:

- ef þú ert með bláæðahersl eða þrengingu í lungnabláæð en ekki lungnaslagæðahersl.
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm.
- ef hjartahólf þín starfa ekki eðlilega.
- ef þú ert með háan blóðþrýsting í æðum í lungum.
- ef blóðþrýstingur þinn í hvíld er lágur.
- ef þú tapar miklum vökva úr líkamanum (vökvaþurrð), sem getur gerst ef þú svitnar mikið eða drekkur ekki nóg af vökva. Þetta getur gerst ef þú veikist með hita, uppköstum eða niðurgangi.
- ef þú ert með sjónufreknur (retinitis pigmentosa) (sjaldgæfur ættgengur augnsjúkdómur).
- ef þú ert með kvilla í rauðum blóðkornum (sigðfrumublóðleysi), krabbamein í blóðfrumum (hvítblæði), beinmergskrabbamein eða einhvern sjúkdóm sem tengist getnaðarlimnum eða vansköpun á honum.
- ef þú ert með magasár eða blæðingartruflanir (t.d. dreyrasyki) eða færð gjarnan blóðnasir.
- ef þú tekur lyf við stinningarvandamálum.

Við notkun PDE5 hemla, þ.m.t. síldenafils, til meðferðar við stinningarvandamálum hafa komið fram eftirtaldir aukaverkanir á augu með óþekktri tíðni; skyndileg, tímabundin eða varanleg, skerðing á sjón að hluta eða fullu á öðru eða báðum augum.

Ef þú verður fyrir skyndilegri sjónskerðingu eða sjónmissi skaltu **hætta töku Revatio og hafa strax samband við lækni** (sjá einnig kafla 4).

Greint hefur verið frá langvarandi og í sumum tilfellum sársaukafullri stinningu getnaðarlims hjá karlmönnum eftir notkun síldenafils. Ef stinning varir samfellt lengur en 4 klst. skaltu **hætta töku Revatio og hafa strax samband við lækni** (sjá einnig kafla 4).

Sérstök aðgát vegna sjúklunga með nýrna- eða lifrarsjúkdóma

Ef þú hefur nýrna- eða lifrarsjúkdóma skaltu ráðfæra þig við lækinn, þar sem breyta getur þurft skammtastærð.

Börn og unglingar

Revatio er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Revatio

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð:

- Lyf sem innihalda nítröt eða lyf sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð, svo sem amýlnítrít (sprengitöflur). Þessi lyf eru oft notuð við hjartaöng eða brjóstverk (sjá kafla 2 Áður en byrjað er að nota Revatio).
- Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar riokígúat.
- Lyf við lungnaháþrýstingi (t.d. bósentan, ilóprost).
- Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (náttúrulyf), rifampicín (notað til meðferðar á bakteríusýkingum), karbamazepín, fenýtóín og fenóbarbital (meðal annars notuð til meðferðar á flogaveiki).
- Blóðþynningarlyf (t.d. warfarín), þó notkun þeirra hafi ekki valdið aukaverkunum.
- Lyf sem innihalda erýtrómýsín, claritrómýsín, telitrómýsín (þessi lyf eru notuð til meðferðar á bakteríusýkingum) sakvínavír (HIV-lyf) eða nefazódón (geðdeyfðarlyf), þar sem minnka getur þurft skammta.
- Alfa-blokka (t.d. doxazócín) vegna háþrýstings eða blöðruhálskirtilsvandamála, þar sem taka þessara tveggja lyfja samtímis getur valdið einkennum sem leiða til lækkaðs blóðþrýstings (t.d. sundli, yfirliðstilfinningu).

Notkun Revatio með mat eða drykk

Þú ættir ekki að drekka greipaldinsafa meðan þú notar Revatio.

Meðganga og brjóstgjöf:

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Revatio á ekki að nota á meðgöngu nema í brýnni nauðsyn. Konur á barneignaraldri ættu ekki að nota Revatio nema nota einnig viðeigandi getnaðarvarnir. Revatio skilst út í brjóstamjólki í mjög litlu magni og ekki er búist við því að það skaði barnið.

Akstur og notkun véla

Revatio getur valdið svima og haft áhrif á sjónina. Fylgstu með því hvaða áhrif lyfið hefur á þig áður en þú ekur eða notar vélar.

3. Hvernig nota á Revatio

Revatio er gefið í bláæð og ávallt af lækni eða hjúkrunarfræðingi. Læknirinn mun ákvarða meðferðarlengd og hve mikið Revatio þér verður gefið í bláæð daglega og mun hann fylgjast með svörum hjá þér og ástandi þínu. Venjulegur skammtur er 10 mg (samsvarar 12,5 ml) þrisvar á sólarhring.

Revatio stungulyf, lausn er gefið í staðinn fyrir Revatio töflur.

Ef þú færð of stóran skammt af Revatio

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn samstundis vita ef þú telur að þér hafi verið gefinn of stór skammtur af lyfinu. Hætta á aukaverkunum getur aukist ef of mikið er notað af lyfinu.

Ef gleymist að gefa þér Revatio

Þar sem þér er gefið lyfið undir nánu eftirliti heilbrigðisstarfsfólks eru litlar líkur á að skammtur gleymist. Ef þú telur hins vegar að gleymst hafi að gefa þér skammt skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef þú hættir að nota Revatio

Ef þú hættir skyndilega að nota Revatio geta einkenni sjúkdómsins orðið verri. Læknirinn gæti minnkað skammta smám saman áður en þú hættir alveg.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana ættir þú að hætta að taka Revatio og hafa tafarlaust samband við lækni (sjá einnig kafla 2):

- ef vart verður við skerta sjón að hluta eða fullu (tíðni ekki þekkt)
- ef þú færð stinngu, sem varir samfellt í meira en 4 klukkustundir. Greint hefur verið frá langvarandi og stundum sársaukafullri stinngu hjá karlmönnum sem hafa tekið sildenafíl (tíðni ekki þekkt).

Fullorðnir

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum á Revatio stungulyfi voru sambærilegar þeim sem greint var frá í klínískum rannsóknum á töflum. Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum og voru algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) voru andlitsroði, höfuðverkur, lágur blóðþrýstingur og ógleði.

Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum og voru algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting voru andlitsroði og ógleði.

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum á Revatio töflum og voru mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) voru höfuðverkur, andlitsroði, meltingartregða, niðurgangur og verkir í handleggjum eða fótleggjum.

Meðal algengra aukaverkana sem greint var frá við notkun Revatio taflna (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) eru: sýkingar undir húð, flensulík einkenni, bólga í ennisholum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), vökvæðing, erfiðleikar með svefn, kvíði, mígreni, skjálfti, náladofalík tilfinning, brunatilfinning, minnkað snertiskyn, blæðing í augnbotnum, áhrif á sjón, þokusýn og ljósnæmi, áhrif á litasjón, erting í augum, blóðsprungin augu/rauð augu, svimi, berkjubólga, blóðnasir, nefrennsli, hósti, nefstífla, magabólgur, maga- og garnabólga, brjóstsviði, gyllinæð, uppbemba, munþurrkur, hárlos, roði í húð, nætursviti, vöðvaverkir, bakverkur og hækkaður líkamshiti.

Meðal sjaldgæfra aukaverkana sem komu fram við notkun Revatio taflna (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) voru: minnkuð sjónskerpa, tvísýni, óeðlileg tilfinning í augum, blæðing frá getnaðarlim, blóð í sæði og/eða í þvagi, og brjóstastækkun hjá karlmönnum.

Einnig hefur verið greint frá útbrotum, skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnarleysi og lækkun blóðþrýstings, en tíðni er ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Revatio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasi og öskju á eftir EXP. Fyrningardagur er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður Revatio.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Revatio inniheldur:

- Virka innihaldsefnið er síldenafil. Hver ml lausnar inniheldur 0,8 mg síldenafil (sem sítrat). Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 10 mg síldenafil (sem sítrat).
- Önnur innihaldsefni eru glúkósi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Revatio og pakkningastærðir

Hver pakkning af Revatio stungulyfi, lausn inniheldur eitt 20 ml glært hettuglas úr gleri sem er lokað með klóróbútýl gúmmítappa og innsigli úr áli.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон

БългарияТел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s r.o.

Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer OFG Germany GmbH

Tel: +49 (0)800 5500634

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

UPJOHN HELLAS ΕΠΕ

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer GEP, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer PFE France

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel:+351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Established Medicine Italy S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +371 670 35 775

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Revatio 10 mg/ml mixtúruðuft, dreifa Sildenafil

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka þetta lyf. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Revatio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Revatio
3. Hvernig nota á Revatio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Revatio
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Revatio og við hverju það er notað

Revatio inniheldur virka efnið sildenafil, sem er í flokki lyfja sem kölluð eru fosfórdíesterasahemlar af tegund 5 (PDE5).

Revatio lækkar blóðþrýsting í lungum með því að víkka út æðarnar í lungunum.

Revatio er notað til meðferðar á háum blóðþrýstingi í lungnaeðum (lungnaslagæðaháþrýstingi) hjá fullorðnum og börnum og unglimum á aldrinum 1 til 17 ára.

2. Áður en byrjað er að nota Revatio

Ekki má nota Revatio:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sildenafili eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar lyf, sem innihalda nítröt eða lyf sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð eins og amýlnítrít. Þessi lyf eru oft notuð til að draga úr óþægindum við brjóstverk (eða hjartaöng). Revatio getur valdið hættulegri aukningu á verkun þessara lyfja. Láttu lækninn vita ef að þú tekur einhver slík lyf. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing.
- ef þú notar riokígúat. Lyfið er notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting (þ.e. háan blóðþrýsting í lungum) og langvarandi blóðrekslungnaháþrýsting (e. chronic thromboembolic pulmonary hypertension) (þ.e. hár blóðþrýstingur í lungum vegna blóðtappamyndunar). Komið hefur fram að PDE5 hemlar svo sem Revatio, auka blóðþrýstingslækkandi áhrif lyfsins. Láttu lækninn vita ef þú ert að nota riokígúat eða ert ekki viss um að svo sé.
- ef þú hefur nýlega fengið heilablæðingu eða hjartaáfall eða ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða mjög lágan blóðþrýsting (<90/50 mmHg).
- ef þú notar lyf til meðferðar gegn sveppasykingum, svo sem ketókónazól eða ítrakónazól, eða lyf sem innihalda ritónavír (gegn HIV).
- ef þú hefur einhvern tímann tapað sjón vegna vandamála í blóðflæði til tauga í auga, svokallaðan framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Revatio er notað:

- ef þú ert með bláæðahersl eða þrengingu í lungnabláæð en ekki lungnaslagæðahersl.
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm.
- ef hjartahólf þín starfa ekki eðlilega.
- ef þú ert með háan blóðþrýsting í æðum í lungum.
- ef blóðþrýstingur þinn í hvíld er lágur.
- ef þú tapar miklum vökva úr líkamanum (vökvaþurrð), sem getur gerst ef þú svitnar mikið eða drekkur ekki nóg af vökva. Þetta getur gerst ef þú veikist með hita, uppköstum eða niðurgangi.
- ef þú ert með sjónufreknur (retinitis pigmentosa) (sjaldgæfur ættgengur augnsjúkdómur).
- ef þú ert með kvilla í rauðum blóðkornum (sigðfrumublóðleysi), krabbamein í blóðfrumum (hvítblæði), beinmergskrabbamein (multiple myeloma) eða einhvern sjúkdóm sem tengist getnaðarlimnum eða vansköpun á honum.
- ef þú ert með magasár eða blæðingartruflanir (t.d. dreyrasyki) eða færð gjarnan blóðnasir.
- ef þú tekur lyf við stinningarvandamálum.

Við notkun PDE5 hemla, þ.m.t. síldenafils, til meðferðar við stinningarvandamálum hafa komið fram eftirtaldir aukaverkanir á augu með óþekktri tíðni; skyndileg, tímabundin eða varanleg, skerðing á sjón að hluta eða fullu á öðru eða báðum augum.

Ef þú verður fyrir skyndilegri sjónskerðingu eða sjónmissi skaltu **hætta töku Revatio og hafa strax samband við lækni** (sjá einnig kafla 4).

Greint hefur verið frá langvarandi og í sumum tilfellum sársaukafullri stinningu getnaðarlims hjá karlmönnum eftir notkun síldenafils. Ef stinning varir samfellt lengur en 4 klst. skaltu **hætta töku Revatio og hafa strax samband við lækni** (sjá einnig kafla 4).

Sérstök aðgát vegna sjúklunga með nýrna- eða lifrarsjúkdóma

Ef þú hefur nýrna- eða lifrarsjúkdóma skaltu ráðfæra þig við lækinn, þar sem breyta getur þurft skammtastærð.

Börn

Revatio er ekki ætlað börnum yngri en 1 árs.

Notkun annarra lyfja samhliða Revatio

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Lyf sem innihalda nítröt eða lyf sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð, svo sem amýlnítrít (sprengitöflur). Þessi lyf eru oft notuð við hjartaöng eða brjóstverk (sjá kafla 2 Áður en byrjað er að nota Revatio).
- Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar riokígúat.
- Lyf við lungnaháþrýstingi (t.d. bósentan, ilóprost).
- Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (náttúrulyf), rifampicín (notað til meðferðar á bakteríusýkingum), karbamazepín, fenýtóín og fenóbarbital (meðal annars notuð til meðferðar á flogaveiki).
- Blóðþynningarlyf (t.d. warfarín), þó notkun þeirra hafi ekki valdið aukaverkunum.
- Lyf sem innihalda erýtrómýsín, claritrómýsín, telitrómýsín (þessi lyf eru notuð til meðferðar á bakteríusýkingum) sakvínavír (HIV-lyf) eða nefazódón (geðdeyfðarlyf), þar sem minnka getur þurft skammta.
- Alfa-blokka (t.d. doxazócín) vegna háþrýstings eða blöðruhálskirtilsvandamála, þar sem taka þessara tveggja lyfja samtímis getur valdið einkennum sem leiða til lækkaðs blóðþrýstings (t.d. sundli, yfirliðstilfinningu).

Notkun Revatio með mat og drykk

Þú ættir ekki að drekka greipaldinsafa meðan þú notar Revatio.

Meðganga og brjóstgjöf:

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Revatio á ekki að nota á meðgöngu nema í brýnni nauðsyn. Konur á barneignaraldri ættu ekki að nota Revatio nema nota einnig viðeigandi getnaðarvarnir. Revatio skilst út í brjóstamjólki í mjög litlu magni og ekki er búist við því að það skaði barnið.

Akstur og notkun véla

Revatio getur valdið svima og haft áhrif á sjónina. Fylgstu með því hvaða áhrif lyfið hefur á þig áður en þú ekur eða notar vélar.

Revatio inniheldur sorbitól

Ef lækurinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir tilteknum sykrum skaltu ræða við hann áður en þú notar lyfið.

3. Hvernig nota á Revatio

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 20 mg þrisvar á sólarhring (með 6-8 klukkustunda millibili) tekið með eða án fæðu.

Notkun handa börnum og unglingum

Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglinga á aldrinum 1 til 17 ára er annaðhvort 10 mg (1 ml af mixtúru) þrisvar á sólarhring fyrir börn og unglinga sem vega 20 kg eða minna, eða 20 mg (2 ml af mixtúru) þrisvar á sólarhring fyrir börn og unglinga sem vega meira en 20 kg, með eða án fæðu. Ekki ætti að nota stærri skammta hjá börnum.

Hrista á mixtúruna vel í a.m.k. 10 sekúndur fyrir notkun.

Leiðbeiningar um blöndun mixtúrunnar

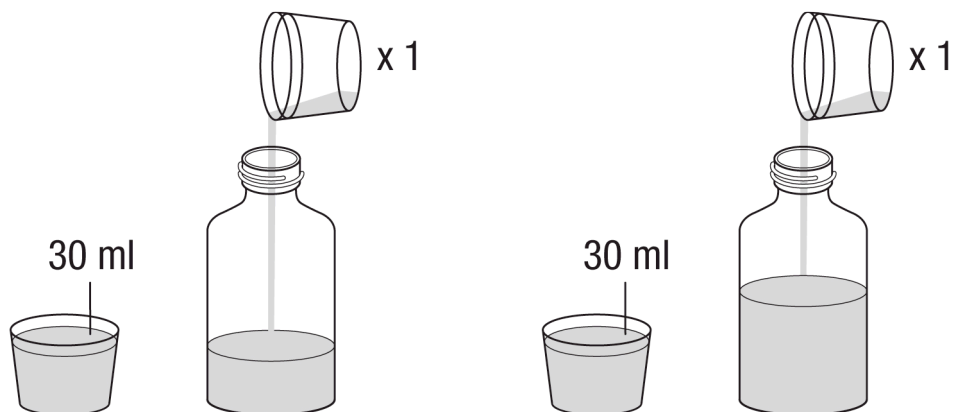
Mælt er með því að lyfjafræðingur blandi mixtúruna áður en þér er afhent hún.

Ef búið er að blanda mixtúruna er vökvi í flöskunni. Ef ekki er búið að blanda mixtúruna skaltu gera það samkvæmt leiðbeiningunum hér að neðan.

Athugið: Alls á að nota 90 ml (3 x 30 ml) af vatni til að blanda innihald flöskunnar, óháð því hvaða skammtastærð á að taka.

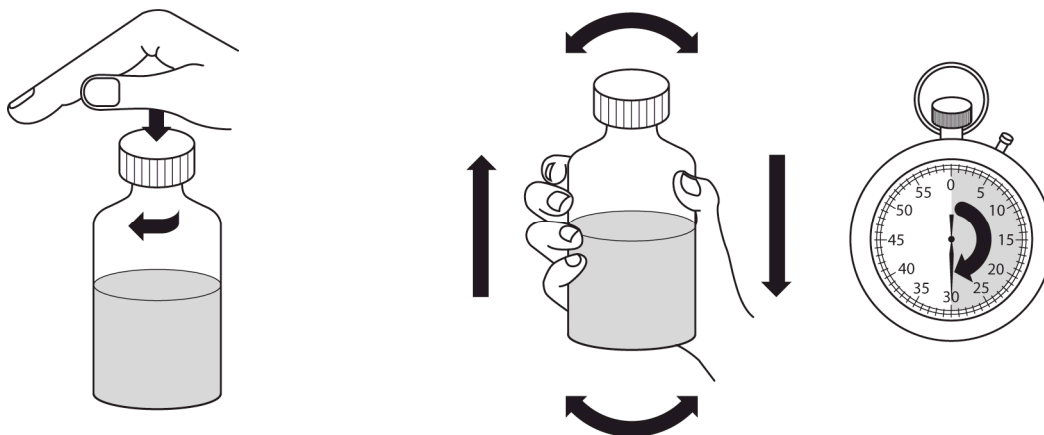
1. Bankið í flöskuna til að losa um duftið.
2. Takið tappann af flöskunni.

3. Mælið 30 ml af vatni með því að fylla mælubikarinn (í öskjunni) að strikinu og hellið vatninu í flöskuna. Mælið aðra 30 ml af vatni með bikarnum og bætið því í flöskuna (Mynd 1).



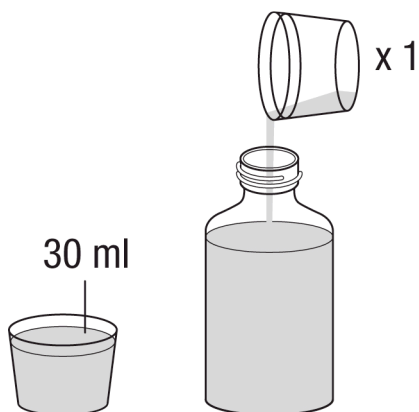
Mynd 1

4. Setjið tappann á flöskuna og hristið hana vandlega í a.m.k. 30 sekúndur (Mynd 2).



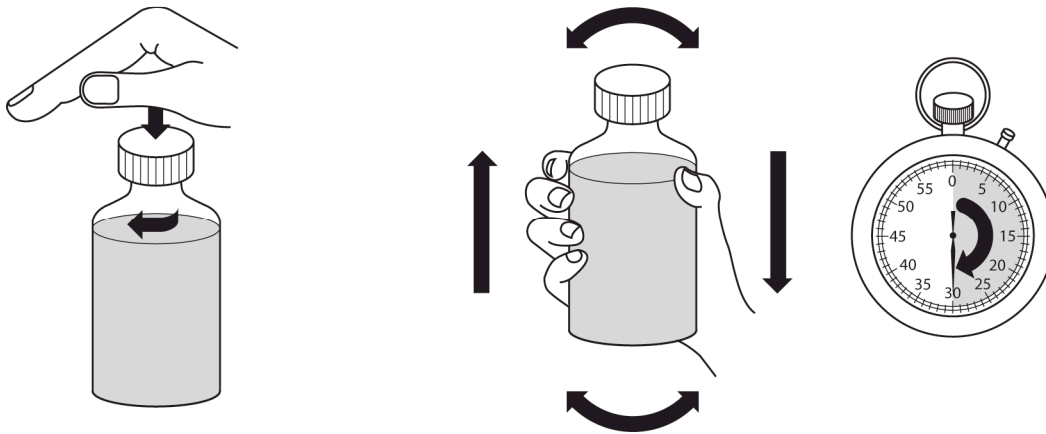
Mynd 2

5. Takið tappann af flöskunni.
6. Mælið aðra 30 ml af vatni með mælubikarnum og bætið því í flöskuna. Alltaf á að nota alls 90 ml (3 x 30 ml) af vatni, óháð því hvaða skammtastærð á að taka (Mynd 3).



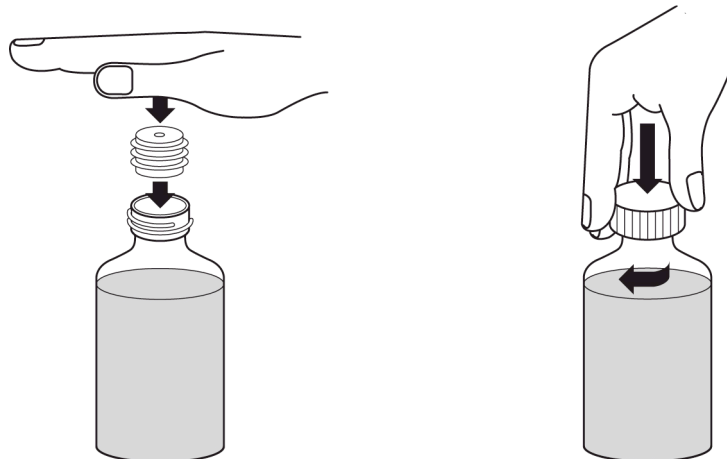
Mynd 3

7. Setjið tappann á flöskuna og hristið hana vandlega í a.m.k. 30 sekúndur (Mynd 4).



Mynd 4

8. Takið tappann af flöskunni.
9. Þrýstið millistykkinu í stút flöskunnar (eins og sýnt er á mynd 5 hér fyrir neðan). Millistykkið er til þess að hægt sé að fylla skammtasprautuna með mixtúru úr flöskunni. Setjið tappann á flöskuna.



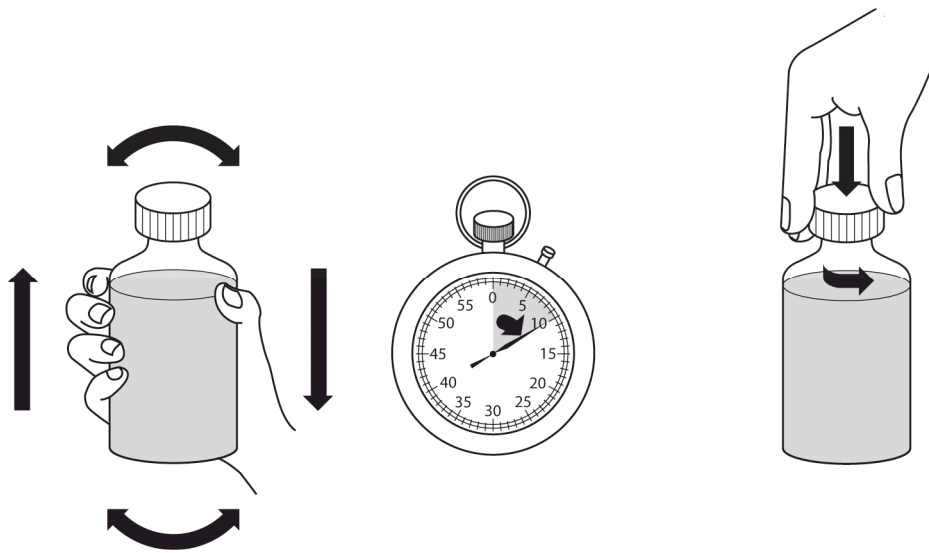
Mynd 5

10. Skrifðið fyrningardagsetningu blandaðrar mixtúru á merkimiða flöskunnar (fyrningardagsetning blandaðrar mixtúru er 30 dögum eftir blöndun). Eftir þá dagsetningu á að farga allri ónotaðri mixtúru eða skila henni í apótek.

Notkunarleiðbeiningar

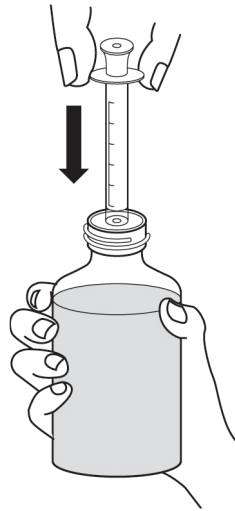
Þú ættir að fá leiðbeiningar um notkun skammtasprautunnar sem er í pakkningunni í apótekinu. Eftir blöndun á aðeins að gefa mixtúruna með skammtasprautunni sem fylgir pakkningunni. Lesið leiðbeiningarnar hér fyrir neðan áður en lyfið er gefið.

1. Hristið lokaða flöskuna með blandaðri mixtúru vandlega í a.m.k. 10 sekúndur fyrir notkun. Takið tappann af flöskunni (Mynd 6).



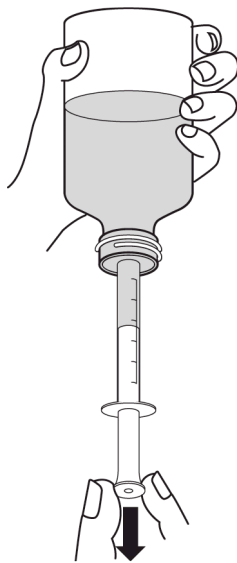
Mynd 6

2. Látið flöskuna standa upprétta á sléttum fleti og stingið enda skammtasprautunnar í millistykkið (Mynd 7).



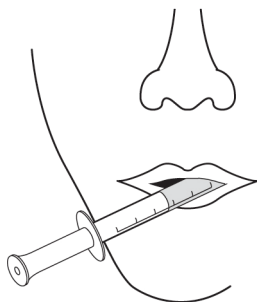
Mynd 7

3. Haldið við sprautuna og snúið flöskunni á hvolf. Dragið sprautustimpilinn hægt að markinu fyrir þá skammtastærð sem á að nota (1 ml er 10 mg skammtur, 2 ml eru 20 mg skammtur). Til að mæla skammtinn nákvæmlega á efri brún stimpilsins að bera við viðeigandi kvarðastrik á skammtasprautunni (Mynd 8).



Mynd 8

4. Ef stórar loftbólur sjást á að þrýsta stimplinum aftur inn og þrýsta þannig lyfinu aftur inn í flöskuna. Endurtakið skref 3.
5. Snúið flöskunni aftur rétt með skammtasprautuna á sínum stað. Fjarlægjið skammtasprautuna úr flöskunni.
6. Stingið enda skammtasprautunnar inn í munninn. Beinið enda sprautunnar að innanverðri kinn. Þrýstið stimplinum HÆGT inn. Ekki sprauta lyfinu snögglega. Ef gefa á barni lyfið á að ganga úr skugga um að barnið sitji eða haldið sé á því áður en því er gefið lyfið (Mynd 9).



Mynd 9

7. Setjið tappann á flöskuna en látið millistykkið vera áfram í henni. Þvoið skammtasprautuna samkvæmt leiðbeiningunum hér að neðan.

Þrif og geymsla sprautunnar:

1. Þrífa á sprautuna eftir hvern skammt. Takið stimpilinn úr henni og þvoið báða hluta hennar með vatni.
2. Þurrkið sprautuhlutana. Setjið stimpilinn aftur í sprautuna. Geymið hana á hreinum og öruggum stað ásamt lyfinu.

Eftir blöndun á aðeins að gefa mixtúruna með skammtasprautunni sem fylgir pakkningunni. Ítarlegri upplýsingar eru í fylgiseðli lyfsins.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki ætti að taka meira af lyfinu en lækningin mælir fyrir um.

Hafðu samstundis samband við lækningu ef þú tekur of stóran skammt af lyfinu. Hætta á aukaverkunum getur aukist ef of mikið er notað af lyfinu.

Ef gleymist að taka Revatio

Ef þú gleymir að taka Revatio skaltu taka skammt um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram að taka lyfið á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú hættir að nota Revatio

Ef þú hættir skyndilega að nota Revatio geta einkenni sjúkdómsins orðið verri. Ekki hætta að taka lyfið nema lækningin mæli fyrir um það. Lækningin gæti minnkað skammta smám saman áður en þú hættir alveg.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana ættir þú að hætta að taka Revatio og hafa tafarlaust samband við lækni (sjá einnig kafla 2):

- ef vart verður við skerta sjón að hluta eða fullu (tíðni ekki þekkt)
- ef þú færð stinngu, sem varir samfelt í meira en 4 klukkustundir. Greint hefur verið frá langvarandi og stundum sársaukafullri stinngu hjá karlmönnum sem hafa tekið síldenafíl (tíðni ekki þekkt).

Fullorðnir

Mjög algengar aukaverkanir sem greint hefur verið frá (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) voru höfuðverkur, andlitsroði, meltingartruflanir, niðurgangur og verkir í handleggjum eða fótleggjum.

Meðal algengra aukaverkana (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) voru: sýkingar undir húð, flensulík einkenni, bólga í ennisholum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), vökvassöfnun, erfiðleikar með svefn, kvíði, mígreni, skjálfti, náladofalík tilfinning, brunatilfinning, minnkað snertiskyn, blæðing í augnbotnum, áhrif á sjón, þokusýn og ljósnæmi, áhrif á litasjón, erting í augum, blóðsprungin augu/rauð augu, svimi, berkjubólga, blóðnasir, nefrennsli, hósti, nefstífla, magabólgur, maga- og garnabólga, brjóstsviði, gyllinæð, uppþemba, munnþurrkur, hárlós, roði í húð, nætursviti, vöðvaverkir, bakverkur og hækkaður líkamshiti.

Meðal sjaldgæfra aukaverkana (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) voru: minnkuð sjónskerpa, tvísýni, óeðlileg tilfinning í augum, blæðing frá getnaðarlim, blóð í sæði og/eða í þvagi, og brjóstastækkun hjá karlmönnum.

Einnig hefur verið greint frá útbrotum, skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnarleysi og lækkun blóðþrýstings, en tíðni er ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Börn og unglingar

Algengt var að tilkynnt hafi verið um eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir (hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum); lungnabólga, hjartabilun, bilun í hægri hluta hjartans, hjartatengt lost, hár blóðþrýstingur í lungum, brjóstverkur, yfirlíð, sýking í öndunarferum, berkjubólga, veirusýking í maga eða þörmum, þvagfærasýking og tannskemmdir.

Sjaldgæft var að tilkynnt hafi verið um eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir (hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum), sem voru taldar tengjast meðferðinni; ofnæmisviðbrögð (svo sem útbrot, þroti í andliti, vörum og tungu, öngljóð, öndunar- eða kyngingarerfiðleikar), krampi, óreglulegur hjartsláttur, heyrnarskerðing, mæði, bólga í meltingarvegi, hvæsandi öndunarhljóð vegna skerts loftflæðis.

Mjög algengt var að tilkynnt hafi verið um aukaverkanirnar (hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) höfuðverk, uppköst, sýkingu í hálsi, hita, niðurgang, flensu og blóðnasir.

Algengt var að tilkynnt hafi verið um aukaverkanirnar (hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) ógleði, aukna stinningu getnaðarlíms, lungnabólgu og nefrennsli.

Tilkynning aukaverkana

Látíð lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Revatio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á flöskunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Duft

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Blönduð mixtúra

Geymið við lægri hita en 30°C eða í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa. Fargið því sem eftir er af mixtúrunni 30 dögum eftir blöndun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Revatio inniheldur:

- Virka innihaldsefnið er síldenafil (sem síldenafil sítrat)
Eftir blöndun inniheldur hver ml af mixtúrunni 10 mg af síldenafili (sem sítrat).
Ein flaska af blandaðri mixtúru (112 ml) inniheldur 1,12 g af síldenafili (sem sítrat).
- Önnur innihaldsefni eru: Mixtúruduft, dreifa: sorbitól, vatnsfrí sítrónusýra, súkralósi, natríum sítrat, xanthan gúmmí, títan tvíoxíð (E171), natríum benzóat (E211), vatnsfrí kísilkvoða; Vínberjabragð: maltódestrín, vínberjapýkkni, arabískt gúmmí (gum acacia), ananasþykkni, vatnsfrí sítrónusýra, náttúruleg bragðefni.

Lýsing á útliti Revatio og pakkningastærðir

Revatio er hvítt eða beinhvítt mixtúruduft, dreifa, sem myndar hvíta mixtúru með vínberjabragði þegar það er blandað með vatni.

Ein 125 ml flaska úr gulbrúnu gleri (með skrúftappa úr pólýprópýleni) inniheldur 32,27 g af mixtúrudufti, dreifu.

Eftir blöndun inniheldur flaskan 112 ml af mixtúru og er gert ráð fyrir að nota 90 ml af því til skömmtunar og gjafar.

Pakkningastærð: 1 flaska.

Hver pakkning inniheldur einnig mælibikar úr pólýprópýleni (kvarðaður til að sýna 30 ml), skammtsprautu úr pólýprópýleni (3 ml) með stimpli úr háþéttipólýetýleni (HDPE) of millistykki úr lágþéttipólýetýleni (LDPE).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон

БългарияТел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s r.o.

Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer OFG Germany GmbH

Tel: +49 (0)800 5500634

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

UPJOHN HELLAS ΕΠΕ

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer GEP, S.L.

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Established Medicine Italy S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel:+351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,

organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>