

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revatio 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg sildenafili (tsitraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 0,7 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele poolele on märgitud "VLE" ja teisele "RVT 20".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel koormustaluvuse parandamiseks. Efektiivsust on näidatud primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ja sidekoehaigusele kaasuva pulmonaalse hüpertensiooni ravis.

Lapsed

1...17-aastaste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste ravi. Efektiivsust koormustaluvuse või pulmonaalse hemodünaamika paranemises on näidatud primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ja kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalse hüpertensiooni korral (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogenud arst. Kui vaatamata Revatio-ravile esineb kliiniline seisundi halvenemine, tuleb kaaluda alternatiivse ravi kasutamist.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitatav annus on 20 mg kolm korda ööpäevas. Arstid peavad soovitama patsientidele, kes on unustanud Revatiot manustada, võtta annus niipea kui võimalik ja jätkata seejärel tavapärase annusega. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Lapsed (1...17 aastat)

Lastele vanuses 1...17 aastat on soovitatav annus patsientidel kehakaaluga ≤ 20 kg 10 mg kolm korda ööpäevas ja patsientidele kehakaaluga > 20 kg 20 mg kolm korda ööpäevas. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastele ei tohi soovitatavatest annustest suuremaid annuseid manustada (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1). 20 mg tabletti ei tohi kasutada juhtudel, kus 10 mg annust kolm korda ööpäevas peab manustama noorematele patsientidele. Teised ravimvormid on saadaval manustamiseks patsientidele ≤ 20 kg ja teistele noorematele patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Patsiendid, kes võtavad teisi ravimeid

Üldiselt tuleb enne igasugust annuse kohandamist hinnata hoolikalt kasu ja riski suhet. Sildenafili manustamisel patsientidele, kes juba saavad CYP3A4 inhibiitoreid (erütromütsiin või sakvinaaviir), tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-le kaks korda ööpäevas. Annust soovitatakse vähendada 20 mg-le üks kord ööpäevas koosmanustamisel tugevamate CYP3A4 inhibiitoritega (klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon). Sildenafili kasutamise kohta väga tugevate CYP3A4 inhibiitoritega vt lõik 4.3. Koosmanustamisel CYP3A4 indutseerijatega võib osutuda vajalikuks sildenafili annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Eripopulatsioonid

Eakad (≥65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kliiniline efektiivsus, määratuna kuueminutilise kõndimisvahemiku järgi, on eakatel patsientidel väiksem.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega, sealhulgas raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kui ravi ei taluta hästi, tuleb ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist kaaluda annuse vähendamist 20 mg kaks korda ööpäevas.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A ja B) patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kui ravi ei taluta hästi, tuleb ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist kaaluda annuse vähendamist 20 mg kaks korda ööpäevas.

Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) on Revatio kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed (alla 1-aastased lapsed ja vastündinud)

Persisteeriva pulmonaalhüpertensiooniga vastündinutel ei tohi sildenafili kasutada väljaspool lubatud näidustusi, kuna riskid kaaluvad üles kasu (vt lõik 5.1). Revatio ohutus ja efektiivsus alla 1-aastastel lastel teiste haigusseisundite puhul ei ole kindlaks tehtud. Andmed ei ole kättesaadavad.

Ravi lõpetamine

Piiratud andmed kinnitavad, et Revatio kasutamise järsu lõpetamisega ei kaasne tagasilöögina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemist. Kuid haiguse ootamatu kliinilise halvenemise võimaliku tekkimise vältimiseks ravi lõpetamisel tuleb annust vähendada järk-järgult. Ravimi ärajätmise perioodil soovitatakse patsienti hoolikalt jälgida.

Manustamisviis

Revatio on ettenähtud ainult suukaudseks kasutamiseks. Tablette tuleb võtta ligikaudu 6...8-tunniste intervallidega koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Manustamine koos ükskõik millises vormis lämmastikoksiidi doonoritega (nagu amüülnitrit) või nitraatidega nende hüpotensivsete toimete tõttu (vt lõik 5.1).

PDE5 inhibiitorite, sh sildenafili, ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite, nagu nt riotsiguaat, kooskasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

Kombineerimine kõige tugevamate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel esineb nägemise kaotus ühes silmas mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) tõttu sõltumata sellest, kas see episood oli seotud eelneva kokkupuutega PDE5 inhibiitoritega või mitte (vt lõik 4.4).

Sildenafilii ohutust ei ole järgmistel patsientide alagruppidel uuritud ja seetõttu on selle kasutamine nendel vastunäidustatud:

Raske maksakahjustus,

Anamneesis hiljutine insult või müokardiinfarkt,

Ravi alustamise ajal tugev hüpotensioon (vererõhk <90/50 mmHg).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Revatio efektiivsust raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel (IV funktsionaalne klass) ei ole hinnatud. Kui kliiniline seisund halveneb, tuleb kasutada haiguse raske staadiumi puhul soovitatud ravi (nt epoprostenool) (vt lõik 4.2). Sildenafilii kasu ja riski suhe patsientidel, kellel on diagnoositud WHO I funktsionaalse klassi pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, ei ole kindlaks tehtud.

Sildenafiliiiga on uuritud on läbi viidud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni vormide puhul, primaarse (idiopaatilise), sidekoehaigusega seotud ja kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) puhul (vt lõik 5.1). Sildenafilii ei soovitata kasutada teiste PAH-i vormide puhul.

Lastega läbiviidud pikaajalises jätku-uuringus täheldati surmajuhtude arvu tõusu patsientidel, kes said soovitatavatest annustest suuremaid annuseid. Seetõttu pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastele ei tohi soovitatavatest annustest suuremaid annuseid manustada (vt ka lõigud 4.2 ja 5.1).

Retinitis pigmentosa

Sildenafilii ohutust ei ole uuritud patsientidel, kellel esinesid teadaolevalt pärilikud degeneratiivsed võrkkestahaigused nt *retinitis pigmentosa* (vähesel osal nendest patsientidest esineb võrkkesta fosfodiesteraasi geneetiline häire) ja seetõttu kasutamine ei ole soovitatav.

Vasodilatatoorne toime

Sildenafilii ordineerimisel peab arst hoolikalt arvestama teatud haigusseisunditega patsientide puhul sildenafilii kerge kuni mõõduka vasodilatatoorse toimega, näiteks patsientidel kellel on hüpotensioon, vedelikupuudus, raske vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon või autonoomne düsfunktsioon (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarsed riskifaktorid

Turuletulekujärgsete kogemuste põhjal meestel erektsioonihäire raviks kasutatud sildenafiliiiga on teatatud tõsisest kardiovaskulaarsetest sündmustest nagu müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, südame äkksurm, ventrikulaarne arütmia, tserebrovaskulaarne hemorraagia, mööduv isheemiline atakk, hüpertensioon ja hüpotensioon, mis olid ajalises seoses sildenafilii kasutamisega. Enamikul, kuid mitte kõigil nendest patsientidest olid juba eelnevalt olemas kardiovaskulaarsed riskifaktorid. On teatatud, et paljud sündmused leidsid aset kas seksuaalvahekorra ajal või lühikese aja vältel pärast seda. Üksikjuhtudel leidsid need aset lühikese aja vältel pärast sildenafilii sissevõtmist ja ilma seksuaalse tegevuseta. Ei ole võimalik otsustada, kas nimetatud nähud on seotud siin mainitud või mõnede muude teguritega.

Priapism

Sildenafilii tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on tegemist peenise anatoomilise deformatsiooniga (nagu angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie' tõbi), või patsientidel, kellel esinevad haigused, mis võivad luua soodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgmüeloom või leukeemia).

Turuletulekujärgselt on sildenafili kasutamisel teatatud pikaajalisest erektsioonist ja priapismist. Kauem kui 4 tundi püsiva erektsiooni korral peab patsient pöörduma kohe arsti poole. Kui priapismi kohe ei ravita, võib tekkida peenisekoe kahjustus ja püsiv potentsi kadumine (vt lõik 4.8).

Vaso-oklusiivsed kriisid sirprakulise aneemiaga patsientidel

Sildenafili ei tohi kasutada sirprakulise aneemia tõttu tekkinud pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel. Kliinilises uuringus teatati hospitaliseerimist vajanud vaso-oklusiivse kriisi juhtudest sagedamini Revatiot saanud patsientidel kui platseebot saanutel, mis viis selle uuringu enneaegse lõpetamiseni.

Visuaalnähud

Sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite tarvitamisega seoses on spontaanselt teatatud visuaalsete defektide juhtudest (vt lõik 4.8). Sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite tarvitamisega seoses on harva teatatud mittearteriitilise isheemilise optilise neuropaatia juhtudest spontaanselt ja vaatlusuuringutes (vt lõik 4.8). Mistahes äkki tekkiva visuaalse defekti korral tuleb ravi kohe lõpetada ja kaaluda teisi ravi võimalusi (vt lõik 4.3).

Alfa-blokaatorid

Ettevaatusega tuleb sildenafili manustada alfa-blokaatoreid tarvitavatele patsientidele, sest nende koosmanustamine võib põhjustada eelsoodumusega isikutel sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5). Et vähendada posturaalse hüpotensiooni tekkevõimalust peaksid patsiendid enne sildenafiliravi algust olema hemodünaamiliselt stabiilsel alfa-blokaatorraviga. Arstid teavitavad patsiente, mida nad peavad tegema posturaalse hüpotensiooni sümptomite tekkimise korral.

Veritsushäired

Inimese vereliistakute uuringud on näidanud, et sildenafilil võimendab naatriumnitroprussiidi agregatsioonivastast toimet *in vitro*. Sildenafili manustamise ohutuse kohta veritsushäiretega või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele puuduvad andmed. Seetõttu peab sildenafili manustama sellistele patsientidele ainult pärast oodatava kasu/võimaliku riski hindamist.

Vitamiin K antagonistid

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel võib sildenafili manustamine suurendada verejooksu tekkimise riski, kui patsient juba tarvitab vitamiin K antagonistide, eriti sidekoehaigusest tingitud sekundaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel.

Veno-oklusiivne haigus

Ei ole andmeid sildenafili kasutamise kohta patsientidel, kellel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga kaasnes kopsude veno-oklusiivne haigus. Kuid seoses vasodilataatorite (peamiselt prostatsükliini) kasutamise sellistel patsientidel on teatatud eluohtlikest kopsuturse juhtudest. Kui sildenafili manustamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele peaks esinema kopsuturse nähte, tuleb arvestada veno-oklusiivse haiguse esinemise võimalusega.

Teave abiaine kohta

Õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Revatio 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis. Madala naatriumisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Sildenafili kasutamine koos bosentaaniga

Sildenafili efektiivsust patsientidel, kes juba said bosentaanravi, ei ole lõplikult täheldatud (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine koos teiste PDE5 inhibiitoritega

Sildenafilii ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud kooskasutamisel kombinatsioonis teiste PDE5 inhibiitoritega, kaasa arvatud Viagra, mistõttu sellised kombinatsioonid ei ole soovitatavad (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed sildenafiliile

In vitro uuringud

Sildenafilii metabolismi vähendavad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isovorm 3A4 (peamine rada) ja 2C9 (vähemtähtis rada). Seetõttu võivad nende isoensüümide inhibiitorid vähendada sildenafilii kliirensit ja nende isoensüümide indutseerijad suurendada sildenafilii kliirensit. Soovitatavaid annuseid, vt lõigud 4.2 ja 4.3.

In vivo uuringud

Manustamist koos suukaudse sildenafilii ja intravenoosse epoprostenooliga on uuritud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Sildenafilii tõhusust ja ohutust koosmanustamisel teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimitega (nt ambrisentaan, iloprost) ei ole uuritud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Seetõttu soovitatakse koosmanustamisel olla ettevaatlik.

Sildenafilii tõhusust ja ohutust koosmanustamisel teiste PDE5 inhibiitoritega ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilise uuringu andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas sildenafilii kliirensi vähenemist ja/või suukaudse biosaadavuse suurenemist, kui sildenafilii manustati koos CYP3A4 substraatidega ja kombinatsioonis CYP3A4 substraatide ning beeta-blokaatoritega. Need olid ainsad tegurid, mis statistiliselt oluliselt mõjutasid sildenafilii farmakokineetikat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Sildenafilii toime patsientidel, kes said CYP3A4 substraate ja CYP3A4 substraate pluss beeta-blokaatoreid, oli vastavalt 43% ja 66% suurem võrreldes patsientidega, kes neid ravimeid ei kasutanud. Sildenafilii toime oli 5 korda suurem annuse toimega 80 mg kolm korda ööpäevas võrreldes annuse toimega 20 mg kolm korda ööpäevas. See annustevahemik vastab sildenafilii toime suurenemisele, mida täheldati spetsiifiliselt kavandatud ravimite koostoimete uuringus CYP3A4 inhibiitoritega (välja arvatud kõige tugevamad CYP3A4 inhibiitorid nagu ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir).

CYP3A4 indutseerijatel näib olevat oluline mõju sildenafilii farmakokineetikale pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, mida kinnitas ka CYP3A4 indutseerija bosentaaniga *in vivo* läbi viidud koostoimete uuring.

Bosentaani (mõõdukas CYP3A4, CYP2C9 ja võib-olla ka CYP2C19 indutseerija) manustamine 125 mg kaks korda ööpäevas samaaegselt sildenafiliiga 80 mg kolm korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsioon) 6 päeva jooksul andis tervetel vabatahtlikel tulemuseks sildenafilii AUC vähenemise 63% võrra. Täiskasvanud PAH-iga patsientide kliiniliste uuringute andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, hõlmates ka 12-nädalast uuringut hindamaks efektiivsust ja ohutust suukaudse sildenafilii 20 mg kolm korda ööpäevas lisamisega bosentaani stabiilsele annusele (62,5...125 mg kaks korda ööpäevas), et sildenafilii koosmanustamisel bosentaaniga sildenafilii plasmakontsentratsioon väheneb, kusjuures seda täheldati ka tervetel vabatahtlikel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Sildenafilii toimet tuleb hoolikalt jälgida patsientidel, kes kasutavad samaaegselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid nagu karbamasepiin, fenütoin, fenobarbitaal, naistepuna ja rifampitsiin.

HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiri (väga tugev P450 inhibiitor) manustamine plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (500 mg kaks korda ööpäevas) koos sildenafiliiga (ühikordses

100 mg annuses) põhjustas sildenafili C_{\max} -i 300% (4-kordse) suurenemise ja plasma AUC 1000% (11-kordse) suurenemise. 24 tunni pärast oli sildenafili plasmakontsentratsioon ikka veel ligikaudu 200 ng/ml võrreldes ligikaudu 5 ng/ml, kui sildenafili manustati üksi. See on kooskõlas ritonaviiri märkimisväärse toimega paljudele P450 substraatidele. Põhinedes nendel farmakokineetiliste uuringute tulemustel on sildenafili ja ritonaviiri koosmanustamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HIV proteaasi inhibiitori sakvinaaviiri (CYP3A4 inhibiitor) manustamine plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (1200 mg kolm korda ööpäevas) koos sildenafiliga (ühekordses 100 mg annuses) põhjustas sildenafili C_{\max} -i 140% ja AUC 210% suurenemise. Sildenafil ei mõjutanud sakvinaaviiri farmakokineetikat. Soovitavaid annuseid vt lõik 4.2.

Kui sildenafili ühekordne 100 mg annus manustati koos erütromütsiiniga (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (500 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva vältel), suurenes sildenafili süsteemse toime (AUC) 182%. Soovitavaid annuseid vt lõik 4.2. Tervetel meessoost vabatahtlikel ei mõjutanud asitromütsiin (500 mg ööpäevas kolme päeva vältel) sildenafili või selle veres ringleva metaboliidi AUC-d, C_{\max} -i, T_{\max} -i, eliminatsioonikiiruse konstanti või poolväärtusaega. Annuse kohandamine pole vajalik. Tsütokroom P450 inhibiitor ja CYP3A4 mittespetsiifiline inhibiitor tsimetidiin (800 mg) põhjustas sildenafili plasmakontsentratsiooni 56% suurenemise, kui seda manustati koos sildenafiliga (50 mg) tervetele vabatahtlikele. Annuse kohandamine pole vajalik.

Kõige tugevamatel CYP3A4 inhibiitoritel nagu ketokonasool ja itrakonasool arvatakse olevat ritonaviiriga sarnane toime (vt lõik 4.3). CYP3A4 inhibiitoritel (nagu klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon) arvatakse olevat toime, mis on ritonaviiri ja CYP3A4 inhibiitorite (nagu sakvinaaviir või erütromütsiin) vahepealne, eksponeeritust ravimile hinnatakse seitse korda suuremaks. Seetõttu soovitatakse CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel annust kohandada (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetiline uuring pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel kinnitas, et beeta-blokaatorite ja CYP3A4 substraatidega koosmanustamine võib sildenafili toimet tugevdada rohkem kui ainult substraatidega koosmanustamine.

Greipfruudimahla on nõrga toimega CYP3A4 sooleseina metabolismi inhibiitor ja võib põhjustada sildenafili plasmakontsentratsiooni mõõdukat tõusu. Annuse kohandamine pole vajalik kuid sildenafili koosmanustamine greipfruudimahlaga ei ole soovitatav.

Antatsiidi (magneesiumhüdroksiid/alumiiniumhüdroksiid) ühekordne annus ei mõjutanud sildenafili biosaadavust.

Koosmanustamine suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega (etinüülöstradiol 30 µg ja levonorgestreel 150 µg) ei mõjutanud sildenafili farmakokineetikat.

Nikorandiil on kaaliumikanalite aktivaatori ja nitraadi kombinatsioon. Nitraatkomponendi olemasolu tõttu võivad sellel ravimil olla tõsised koostoimed sildenafiliga (vt lõik 4.3).

Sildenafili toime teistele ravimitele

In vitro uuringud

Sildenafilil on tsütokroom P450 isovormide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 nõrk inhibiitor ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Puuduvad andmed sildenafili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite (nt teofüllini või dipüridamooli) koostoimete kohta.

In vivo uuringud

Sildenafil (annuses 50 mg) manustamisel koos tolbutamiidi (annuses 250 mg) või varfariiniga (annuses 40 mg), mis mõlemad metaboliseeritakse CYP2C9 kaudu, ei täheldatud märkimisväärselt koostoimet.

Sildenafil ei mõjutanud oluliselt atorvastatiini toimet (AUC suurenes 11%), mis näitab, et sildenafilil ei ole kliiniliselt olulist toimet CYP3A4-le.

Sildenafil (ühedkordses 100 mg annuses) ja atsenokumarooli koosmanustamisel koostoimeid ei täheldatud.

Sildenafil (annuses 50 mg) ei võimendanud atsetüülsalitsüülhappe (annuses 150 mg) veritsusaega pikendavat toimet.

Sildenafil (annuses 50 mg) ei võimendanud tervetel vabatahtlikel keskmise maksimaalse vere alkoholisisalduse 80 mg/dl juures alkoholi hüpotensiivset toimet.

Uuringus tervetel vabatahtlikel põhjustas sildenafil plasmataasakaalukontsentratsioonis (80 mg kolm korda ööpäevas) bosentaani (125 mg kaks korda ööpäevas) AUC 50%-lise tõusu.

Täiskasvanud PAH-iga patsientide (said foonravi 62,5...125 mg bosentaaniga kaks korda ööpäevas) uuringu andmetel põhinev populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et bosentaani koosmanustamisel püsivalt sildenafiliga (20 mg kolm korda ööpäevas) suurenes bosentaani AUC (20% (95% CI: 9,8...30,8)) ja suurenes väiksemas ulatuses kui tervetel vabatahtlikel, kellele manustati lisaks 80 mg sildenafili kolm korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Spetsiifilise koostoime uuringus, milles sildenafil (annuses 100 mg) manustati hüpertensiivsetele patsientidele koos amlodipiiniga, täheldati lamavas asendis süstoolse vererõhu täiendavat langust 8 mmHg võrra. Diastoolse vererõhu vastav täiendav langus lamavas asendis oli 7 mmHg. Need täiendavad süstoolse ja diastoolse vererõhu langused olid samas suurusjärgus kui vererõhu langused, mida täheldati tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ainult sildenafili.

Kolmes ravimite spetsiifilise koostoime uuringus manustati koos alfa-blokaatorit doksasosiini (annustes 4 mg ja 8 mg) ja sildenafili (annustes 25 mg, 50 mg või 100 mg) eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga (BPH) patsientidele, kes olid stabiilsel doksasosiinravigil. Nendes uuringupopulatsioonides olid täiendavad keskmised süstoolse ja diastoolse vererõhu langused lamavas asendis vastavalt 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ning keskmised täiendavad vererõhu langused püsti seistes olid vastavalt 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kui sildenafili ja doksasosiini manustati samaaegselt stabiilsel doksasosiinravigil olevatele patsientidele, teatati mõnikord, et patsientidel esines sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Need teated hõlmasid uimasust ja peapööritust, kuid mitte minestust. Sildenafil manustamine alfa-blokaatorravigil saavatele patsientidele võib mõnedel eelsoodumusega isikutel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

Sildenafil (ühedkordses 100 mg annuses) ei mõjutanud HIV proteaasi inhibiitori sakvinaviiri (CYP3A4 substraat/inhibiitor) plasmataasakaalukontsentratsiooni staadiumi farmakokineetikat.

Kooskõlas sildenafili teadaolevate toimetega lämmastikoksiidi/cGMP metabolismiradadele (vt lõik 5.1) on leitud, et sildenafil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet ja seetõttu on sildenafil manustamine koos lämmastikoksiidi doonorite või nitraatidega ükskõik millises vormis vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Riotsiguaat

Prekliinilistest uuringutest ilmnes, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga toimus süsteemse vererõhu lisalangus. Kliinilistest uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonil selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite, sh sildenafili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sildenafilil ei ole kliiniliselt olulist toimet suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (etinüülöstradiol 30 µg ja levonorgestrel 150 µg) plasmakontsentratsioonidele.

Sakubitriili/valsartaani tasakaalukontsentratsiooni saavutanud hüpertensiooni põdevatel patsientidel põhjustas sildenafili üksikannuse manustamine vererõhu oluliselt suurema languse võrreldes ainult sakubitriili/valsartaani manustamisega. Seetõttu tuleb sakubitriili/valsartaaniga ravitavatel patsientidel alustada ravi sildenafiliga ettevaatlikult.

Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised ja kontratseptsioon meestel ja naistel

Andmete puudumise tõttu Revatio mõju kohta rasedatel naistel, ei soovitata Revatiot kasutada rasestuda võivatel naistel juhul kui ei kasutata sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Sildenafili kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes ei täheldatud otsest ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele ja embrüo/loote arengule. Kuid loomuringutes on täheldatud toksilisust postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Andmete puudumise tõttu võib Revatiot rasedatele manustada vaid äärmisel vajadusel.

Imetamine

Imetavate naistega ei ole läbi viidud piisavaid ja nõuetekohase kontrolliga uuringuid. Ühelt imetavalt naiselt kogutud andmed osutavad sellele, et rinnapiima eritava sildenafili ja selle aktiivse metaboliidi N-desmetüülsildenafili sisaldus on väga madal. Rinnaga toidetavatel imikutel avalduvaid kõrvalnähte puudutavad kliinilised andmed puuduvad, kuid eeldatavalt ei põhjusta rinnapiimast saadav kogus kõrvaltoimeid. Retsepti väljakirjutajad peavad hoolikalt hindama ema kliinilist vajadust sildenafili järele ja mis tahes võimalikke kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale imikule.

Fertiilsus

Konventsionaalsete fertiilsusuuringute mittekliinilised andmed ei ole näidanud erilist kahjulikku toimet inimesele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Revatio mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Et sildenafiliga läbi viidud kliinilistes uuringutes on täheldatud pearinglust ja nägemishäireid, tuleb patsiente hoiatada, et enne autojuhtimist või masinate kasutamist peavad nad teadma, kuidas Revatio neile mõjub.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Pöördelise tähtsusega platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus Revatio kasutamise kohta pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel randomiseeriti 207 patsienti saama ravi Revatio annustega 20 mg, 40 mg või 80 mg kolm korda ööpäevas ning 70 patsienti randomiseeriti saama platseebot. Ravi kestis 12 nädalat. Üldine ravi katkestamise määr sildenafiliga ravitud patsientidel oli sildenafili annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 2,9%, 3,0% ja 8,5% võrreldes 2,9%-ga platseeborühmas. Kokku 277 keskses uuringus ravitud patsiendist jätkasid 259 patsienti pikaajalises jätku-uuringus. Uuriti annuseid kuni 80 mg, manustatuna kolm korda ööpäevas (4 korda soovitatav 20 mg annus kolm korda ööpäevas) ja 3 aasta möödudes sai 87% uuringuravi saanud 183 patsiendist Revatio annust 80 mg kolm korda ööpäevas.

Platseeboga kontrollitud uuringus Revatio kasutamise kohta täiendava ravimina intravenoosselt manustatavale epoprostenoolile pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel raviti Revatio (fikseeritud annusega 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt taluvusele) ja epoprostenooliga kokku 134 patsienti ning 131 patsienti said platseebot ja epoprostenooli. Ravi kestis 16 nädalat. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise üldine määr sildenafili/epoprostenooliga ravitud patsientidel oli 5,2% ja platseebo/epoprostenooliga ravitud patsientidel 10,7%. Uuteks teatatud kõrvaltoimeteks, mis esinesid sagedamini sildenafili/epoprostenooli saavas rühmas, olid okulaarne hüperemia, nägemise ähmastumine, nina kongestsioon, öine higistamine, seljavalu ja suukuivus. Teadaolevad kõrvaltoimed peavalu, punetus, valud jäsemetes ja turse esinesid suurema sagedusega sildenafili/epoprostenooliga ravitud patsientidel võrreldes platseebo/epoprostenooliga ravitud patsientidega. Kõigist patsientidest, kes lõpetasid algse uuringu, jätkas 242 patsienti osalemist pikaajases jätku-uuringus. Uuringus kasutati sildenafili annuses kuni 80 mg kolm korda ööpäevas ja 3 aasta pärast sai 68% uuringuravi saanud 133 patsiendist Revatio annust 80 mg kolm korda ööpäevas.

Kahes platseeboga kontrollitud uuringus olid kõrvaltoimed raskusastmelt tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks ($\geq 10\%$) Revatio kasutamisel võrreldes platseeboga olid peavalu, nahapunetus, düspepsia, kõhulahtisus ja valu jäsemetes.

Sildenafili erinevate annuste toime hindamiseks tehtud uuringus olid ohutusandmed sildenafili annuse 20 mg kolm korda ööpäevas (soovitatav annus) puhul ja sildenafili annuse 80 mg kolm korda ööpäevas (soovitatavast annusest 4 korda suurem) puhul kooskõlas PAH-iga täiskasvanutel varem tehtud uuringutes täheldatud sildenafili ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete loetelu

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mida pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni pöördelise tähtsusega uuringus või mõlema platseeboga kontrollitud uuringu ühendatud andmete põhjal täheldati enam kui 1%-l Revatioga ravitud patsientidest (annuses 20, 40 või 80 mg kolm korda ööpäevas) ja mis esinesid sagedamini ($>1\%$ -line erinevus) Revatiot saanud patsientidel. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa ((väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$) ja teadmata (esinemissagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete alusel hinnata)). Igas sagedusgrupis on kõrvaltoimed toodud nende raskusastme kahanevas järjekorras.

Turuletulekujärgselt registreeritud kõrvaltoimed on esitatud kursiivkirjas.

Tabel 1. Sildenafiliga täheldatud kõrvaltoimed platseebokontrolliga uuringutest PAH-iga patsientidel ja turuletulekujärgsest kasutamisest täiskasvanutel

MedDRA organsüsteemi klass (V.14.0)	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	tselluliit, gripp, bronhiit, sinusiit, riniit, gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	vedelikupeetus
Psühhiaatrilised häired	
Sage	unetus, ärevus

MedDRA organsüsteemi klass (V.14.0)	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu
Sage	migreen, treemor, paresteesia, põletustunne, hüpoesteesia
Silma kahjustused	
Sage	reetina verejooks, nägemiskahjustus, nägemise ähmastumine, valguskartus, kromatopsia, tsüanopsia, silma ärritus, okulaarne hüperemia
Aeg-ajalt	vähenenud nägemisteravus, diploopia, ebanormaalsed aistingud silmas
Teadmata sagedus	<i>mittearteriitiline nägemisnärv eesmise osa isheemiline neuropaatia (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION*), võrkkesta vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja defekt*</i>
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	vertiigo
Teadmata sagedus	<i>äkiline kuulmise kaotus*</i>
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	punetus
Teadmata	<i>hüpotensioon</i>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	ninaverejooks, köha, nina kongestsioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, düspepsia
Sage	gastriit, gastroösofageaalne refluks, hemorroidid, kõhupuhitus, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	alopeetsia, erüteem, öine higistamine
Teadmata	<i>lööve</i>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	valu jäsemetes
Sage	müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	peenise veritsus, hematospermia, günekomastia
Teadmata	<i>priapism, suurenenud erektsioon</i>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	püreeksia

*Nendest kõrvaltoimetest on teatatud meeste erektsioonihäirete (MED) raviks sildenafili võtvatel patsientidel.

Lapsed

Revatio platseebokontrollitud uuringus 1...17-aastastel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel raviti kokku 174 patsienti kolm korda päevas kas väikese (10 mg patsientidel kehakaaluga >20 kg; ükski patsient kehakaaluga ≤20 kg väikest annust ei saanud), keskmise (10 mg patsientidel kehakaaluga ≥8...20 kg; 20 mg patsientidel kehakaaluga ≥20...45 kg; 40 mg patsientidel kehakaaluga >45 kg) või suure (20 mg patsientidel kehakaaluga ≥8...20 kg; 40 mg patsientidel kehakaaluga ≥20...45 kg; 80 mg patsientidel kehakaaluga >45 kg) Revatio annusega ning 60 patsienti raviti platseeboga.

Selles laste uuringus täheldatud kõrvaltoimete profiil vastas üldiselt täiskasvanute omale (vt ülaltoodud tabelit). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinesid (sagedusega $\geq 1\%$) Revatioga ravitud patsientidel (kombineeritud annustega) ja sagedusega $>1\%$ platseeboga ravitud patsientidel, olid püreeksia, ülemiste hingamisteede infektsioon (kumbki 11,5%), oksendamine (10,9%), erektsiooni suurenemine (kaasa arvatud spontaansed erektsioonid meessoost isikutel) (9,0%), iiveldus, bronhiit (kumbki 4,6%), farüngiit (4,0%), rinorrea (3,4%) ja pneumoonia, riniit (kumbki 2,9%).

Lühiajalises, platseeboga kontrollitud uuringus ravitud 234 lapsest kaasati 220 uuritavat pikaajalisse jätku-uuringusse. Aktiivset sildenafiliravi saanud patsiendid jätkasid sama raviskeemiga ja lühiajalises uuringus platseeborühma kuulunud patsiendid määrati randomiseerimise teel sildenafiliravile.

Lühi- ja pikaajalise kestusega uuringutes teatatud kõige sagedasemad kõrvaltoimed sarnanesid üldjoontes lühiajalises uuringus täheldatutele. Kõrvaltoimed, millest teatati 229 sildenafiliga ravitud uuritavast rohkem kui 10%-l (annuste koondrühm, kaasa arvatud 9 patsienti, kes ei jätanud pikaajalise kestusega uuringus), olid ülemiste hingamisteede infektsioon (31%), peavalu (26%), oksendamine (22%), bronhiit (20%), farüngiit (18%), püreeksia (17%), kõhulahtisus (15%), gripp ja ninaverejooks (mõlemad 12%). Neist kõrvaltoimetest enamiku raskusastet peeti kergeks kuni mõõdukaks.

Rasketest kõrvaltoimetest teatati 94 (41%) patsiendil 229-st sildenafili saavast patsiendist. 94-st patsiendist, kes teatasid rasketest kõrvaltoimetest, 14/55 (25,5%) patsienti kuulusid madala annusega rühma, 35/74 (47,3%) keskmise annusega rühma ja 45/100 (45%) suure annusega rühma. Sildenafiliga kombineeritud annustega ravitud patsientidel kõige raskemateks kõrvaltoimeteks, mis esinesid sagedusega $\geq 1\%$, olid pneumoonia (7,4%), südamepuudulikkus, pulmonaarhüpertensioon (mõlemad 5,2%), ülemiste hingamisteede infektsioon (3,1%), parema vatsakese kahjustus, gastroenteriit (mõlemad 2,6%), süngoop, bronhiit, bronhopneumoonia, pulmonaarne arteriaalne hüpertensioon (igaüks 2,2%), valu rinnus, hambakaaries (mõlemad 1,7%) ja kardiogeenne šokk, viiruslik gastroenteriit, kuseteede infektsioon (igaüks 1,3%).

Järgmisi raskeid kõrvaltoimeid peeti raviga seotud kõrvaltoimeteks: enterokoliit, krampid, ülilitundlikkus, striidor, hüpoksia, neurosensoorne kurtus ja ventrikulaarne arütmia.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutes vabatahtlikega, mille jooksul manustati ühekordne kuni 800 mg annus, olid kõrvaltoimed samasugused nagu väiksemate annuste puhul, kuid nende esinemissagedus ja raskusaste oli suuremad. Ühekordse annuse 200 mg manustamisel suurenes kõrvaltoimete (peavalu, punetus, peapööritus, düspepsia, ninakongestsioon ja nägemishäired) esinemissagedus.

Üleannustamise korral tuleb rakendada vastavalt vajadusele standardseid üldtoetavaid ravivõtteid. Hemodialüüs ei kiirenda sildenafili kliirensit, sest sildenafil seondub tugevasti plasmavalkudega ja ei eritu uriiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Uroloogilised ained, Erektsoonihäirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: G04BE03

Toimemehhanism

Sildenafil on tsükliilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesteri (PDE5), ensüümi, mis vastutab cGMP lõhustamise eest, tugev ja selektiivne inhibiitor. Peale sugutikorgaskeha esineb see PDE5 ensüüm ka kopsuveresoontes. Seega suurendab sildenafil cGMP kontsentratsiooni kopsuveresoonte silelihasrakkudes, põhjustades vasodilatatsiooni. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel põhjustab see kopsuveresoonte dilatatsiooni ja vähemal määral vasodilatatsiooni süsteemses vereringes.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringutes on näidatud, et sildenafil on selektiivne PDE5 suhtes. Selle toime on tugevam PDE5-le kui teistele tuntud fosfodiesteri suhtes. Selektiivsus PDE5 suhtes on 10 korda suurem kui PDE6 suhtes, mis on seotud fototransduktsiooni protsessiga võrkkestas. Selektiivsus PDE5 suhtes on 80 korda suurem kui PDE1 suhtes ja 700 korda suurem kui PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ja 11 suhtes. Peale selle on sildenafilil enam kui 4000-kordne selektiivsus PDE5 suhtes võrreldes PDE3-ga (cAMP-spetsiifilise fosfodiesteri isovorm, mis on seotud südame kontraktiilsuse kontrollimisega).

Sildenafil põhjustab kerget ja mööduvat süsteemset vererõhu langust, mis enamikel juhtudel ei mõjuta kliinilist seisundit. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist süsteemset hüpertensiooniga patsientidele langes keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk algtaseme suhtes vastavalt 9,4 mmHg ja 9,1 mmHg. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele täheldati väiksemat vererõhku langetavat toimet (nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu langus oli 2 mmHg). Soovitatud annusega 20 mg kolm korda ööpäevas ei täheldatud süstoolse või diastoolse vererõhu langust.

Tervetele vabatahtlikele manustatud ühekordsel suukaudsel sildenafili 100 mg annusel ei olnud kliiniliselt olulist toimet EKG-le. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid EKG-le.

Sildenafil ühekordse suukaudse 100 mg annuse hemodünaamiliste toimete uuringus 14 raske pärgarteritõvega (CAD) patsiendil (vähemalt ühe pärgarteri >70% stenoos) langes keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk puhkeolekus vastavalt 7% ja 6% algtaseme suhtes. Keskmine süstoolne vererõhk kopsuarteris langes 9%. Sildenafil ei avaldanud toimet südame minutimahule ja ei halvendanud verevoolu läbi ahenenud pärgarterite.

Mõnedel uuringualustel esines üks tund pärast sildenafili annuse 100 mg manustamist Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testis kergekujulisi ja mööduvaid muutusi värvuste (sinine/roheline) eristamisvõimes, 2 tundi pärast manustamist taolist toimet ei ilmnenud. Värvuste eristamisvõime niisuguse muutuse arvatav mehhanism on ilmselt seotud PDE6 pärssimisega, mis kuulub silma võrkkesta fototransduktsioonis. Sildenafil ei avalda mõju nägemisteravusele ega kontrastitundlikkusele. Väikesemahulises (n=9) platseeboga kontrollitud uuringus talusid patsiendid, kellel oli tegemist dokumenteeritud algava ealise maakula degeneratsiooniga, sildenafili ühekordset annust 100 mg hästi ja neil ei täheldatud olulisi muutusi nägemise kontrollimise testides (nägemisteravus, Amsleri võrgustik, värvuste eristamisvõime, imiteeritud foorituled, Humphrey perimeetria ja fotostress).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Toime pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) täiskasvanud patsientidel

Randomiseeritud topeltpeime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi 278 primaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga, sidekoehaigusega seotud PAH-i ja pärast kaasasündinud südamerikete kirurgilist korrigeerimist tekkinud PAH-iga patsiendil. Patsiendid randomiseeriti ühte neljast järgmisest ravirühmast: platsebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg või sildenafil 80 mg, mida manustati kolm korda ööpäevas. 278 randomiseeritud patsiendist sai 277 vähemalt 1 annuse uuringuravimit. Uuringupopulatsioon koosnes 68 (25%) meessoost ja 209 (75%) naissoost isikust keskmise vanusega 49 aastat (18...81 aastat), kelle algaseme 6-minutilise jalutustesti distants oli 100 ja 450 meetrit (keskmine 344 meetrit). 175 (63%) uuringus osalenud patsiendil diagnoositi primaarne pulmonaalne hüpertensioon, 84 (30%) patsiendil diagnoositi sidekoehaigusega seotud PAH ja 18 (7%) patsiendil

diagnoositi pärast kaasasündinud südamerikete kirurgilist korrektsiooni tekkinud PAH. Enamikul patsientidest oli WHO klassifikatsiooni järgi II (107/277, 39 %) või III funktsionaalse klassi (160/277, 58 %), mis tähendab 6 minutilist kõndimisdistantsi pikkusega vastavalt 378 meetrit ja 326 meetrit; mõnel patsiendil algtasemel ka I klassi (1/277, 0,4 %) või IV klassi (9/277, 3 %) PAH. Patsiente, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli <45% või vasaku vatsakese ristikiudude lühenemise määr <0,2, ei uuritud.

Patsientide baasravile, mis hõlmas antikoagulandi, digoksiini, kaltsiumikanali blokaatori, diureetikumide või hapniku kombinatsiooni, lisati sildenafiliil (või platseebo). Prostatsükliini, prostatsükliini analooge ja endoteeliinireseptori antagonistide ei lubatud kasutada lisaravina, samuti ei lubatud lisada täiendavalt arginiini. Patsiendid, kellel varasem ravi bosentaaniga ei olnud tulemusi andnud, arvati uuringust välja.

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli 6-minutilise kõndimisdistantsi (*6-minute walk distance*, 6MWD) muutus 12. nädalal algtaseme suhtes. 6MWD statistiliselt olulist pikenedamist täheldati kõigis kolmes sildenafiliilirühmas võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud 6MWD pikenedamised olid sildenafiliilannustega 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 45 meetrit ($p<0,0001$), 46 meetrit ($p<0,0001$) ja 50 meetrit ($p<0,0001$). Sildenafiliilannuste vahel ei olnud olulisi erinevusi. Suuremate annuste kasutamisel täheldati efektiivsuse paranemist patsientidel, kellel lähtetasemel 6MWD läbitud vahemaa oli <325 meetrit (platseebo suhtes korrigeeritud paranemine vastavalt 58 meetrit, 65 meetrit ja 87 meetrit annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas).

WHO funktsionaalse klassifikatsiooni analüüsimisel täheldati 6MWD statistiliselt olulist pikenedamist 20 mg annuse grupis. Klass II ja III puhul platseeboga korrigeeritud pikenedamisi täheldati vastavalt 49 meetrit ($p=0,0007$) ja 45 meetrit ($p=0,0031$).

6MWD pikenedamine ilmnes pärast 4-nädalast ravi ja see püsis 8. ja 12. nädalal. Patsientide alagruppides langesid tulemused üldiselt kokku nii etioloogia (primaarne ja sidekoehaigusega kaasnev PAH), WHO funktsionaalse klassi, soo, rassi, lokaliseerimise, keskmise PAP ja PVRI osas.

Sildenafiliiliga ravitud patsientidel saavutati statistiliselt oluline kopsuarteri keskmise vererõhu (mPAP) ja pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse (PVR) langus võrreldes platseeborühmaga. Platseebo suhtes korrigeeritud mPAP raviefekt oli sildenafiliili annuste 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas korral vastavalt 2,7 mmHg ($p=0,04$), 3,0 mmHg ($p=0,01$) ja 5,1 mmHg ($p<0,0001$). Platseebo suhtes korrigeeritud PVR raviefekt oli sildenafiliili annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 178 düüni.sek/cm⁵ ($p=0,0051$), 195 düüni.sek/cm⁵ ($p=0,0017$) ja 320 düüni.sek/cm⁵ ($p<0,0001$). PVR-i vähenemine protsentides (11,2%, 12,9%, 23,3%) pärast sildenafiliili manustamist annuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas 12 nädala jooksul oli proportsionaalselt suurem kui veresoonte süsteemse resistentsuse (SVR) vähenemine (7,2%, 5,9%, 14,4%). Sildenafiliili toime suremusele on teadmata.

12. nädalal täheldati igas sildenafiliili annuse rühmas suuremal osal patsientidest seisundi paranemist vähemalt ühe WHO funktsionaalse klassi võrra (vastavalt 28%, 36% ja 42% patsientidest, kes said sildenafiliili annuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas) kui platseebot saanud patsientidel (7%). Vastavad tõenäosussuhted olid 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) ja 5,75 ($p<0,0001$).

Pikaajalise elulemuse andmed varem mitteravitud populatsioonis

Uuringusse kaasatud patsiendid võisid osaleda pikaajalises avatud jätku- uuringus. 3 aasta pärast sai 87% patsientidest sildenafiliili annuses 80 mg kolm korda ööpäevas. Algses uuringus raviti Revatioga kokku 207 patsienti ja nende pikaajalist elulemust hinnati minimaalselt 3 aasta jooksul. Selles populatsioonis olid 1-, 2- ja 3-aasta elulemuse Kaplan-Meieri hinnangud vastavalt 96%, 91% ja 82%. Uuringu alguses WHO II funktsionaalsesse klassi kuulunud patsientide elulemus oli 1, 2 ja 3 aasta möödudes vastavalt 99%, 91% ja 84% ning WHO III funktsionaalsesse klassi kuulunud patsientidel vastavalt 94%, 90% ja 81%.

Toime PAH-iga täiskasvanud patsientidel (kasutatuna kombinatsioonis epoprostenooliga)

Randomiseeritud topeltpime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi 267 PAH-iga patsiendil, kes said stabiilselt intravenoosselt epoprostenooli. PAH-iga patsiendid hõlmasid primaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (212/267, 79%) ja sidekoehaigusega seotud PAH-iga patsiente (55/267, 21%). Enamik patsiente kuulus enne ravi algust WHO II funktsionaalsesse klassi (68/267, 26%) või III klassi (175/267, 66%), mõned patsiendid kuulusid I klassi (3/267, 1%) või IV klassi (16/267, 6%), mõne patsiendi puhul (5/267, 2%) ei olnud WHO funktsionaalne klass teada. Kasutamisel koos intravenoosse epoprostenooliga randomiseeriti patsiendid platseebo- või sildenafilirühma (fikseeritud annus 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt taluvusele).

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli 6-minutilise kõndimisdistantsi muutus 16. nädalal algatase suhtes. 6-minutilise kõndimisdistantsi statistiliselt olulist pikenedamist täheldati sildenafilirühmas võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud kõndimisdistantsi keskmist pikenedamist 26 meetrit täheldati sildenafilirühmas (95% CI: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). Patsientidel, kelle algne käimisdistsants oli ≥ 325 meetrit, oli raviefekt 38,4 meetrit sildenafili kasuks; patsientidel, kelle algne käimisdistsants oli < 325 , oli raviefekt 2,3 meetrit platseebo kasuks. Primaarse kopsuarteri hüpertensiooniga patsientidel oli raviefekt 31,1 meetrit võrreldes 7,7 meetriga patsientidel, kelle kopsuarteri hüpertensioon oli seotud sidekoehaigusega. Erinevus nende randomiseerimisalarühmade vahel võib olla tekkinud juhuslikult, arvestades nende piiratud valimi suurust.

Sildenafiliga ravitud patsientidel saavutati statistiliselt oluline kopsuarteri keskmise vererõhu (mPAP) langus võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud keskmine raviefekt oli sildenafilirühmas -3,9 mmHg (95% CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Aeg kliinilise halvenemiseni oli uuringu teisene tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega randomiseerimisest esimese kliinilise halvenemise sündmuseni (surm, kopsutransplantatsioon, ravi alustamine bosentaaniga või seisundi kliiniline halvenemine, mis nõudis epoprostenoolravi muutmist). Ravi sildenafiliga pikendas platseeboga võrreldes oluliselt aega PAH-i kliinilise halvenemiseni ($p=0,0074$). Kliinilise halvenemise sündmuse täheldati 23 haigel platseeborühmas (17,6%) võrrelduna 8 haigega sildenafilirühmas (6,0%).

Pikaajase elulemuse andmed epoprostenooli täiendava ravi uuringus

Epoprostenooli täiendava ravi uuringus osalenud patsientidel oli võimalus jätkata pikaajases avatud jätku-uuringus. 3 aasta pärast sai 68% patsientidest sildenafili annuses 80 mg kolm korda ööpäevas. Esialgses uuringus raviti Revatioga kokku 134 patsienti ja nende pikaajast elulemust jälgiti minimaalselt 3 aasta vältel. Antud patsientide populatsioonis olid Kaplan-Meieri 1., 2. ja 3. aasta elulemuse hinnangud vastavalt 92%, 81% ja 74%.

Efektiivsus ja ohutus täiskasvanud PAH-iga patsientidel (kombineeritud kasutamisel bosentaaniga)

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 103 PAH-iga (WHO FC II ja III) uuritavat, kliiniliselt stabiilset patsienti, keda oli bosentaaniga ravitud vähemalt kolm kuud. PAH-iga patsientide hulka kuulusid primaarse PAH-i ja sidekoehaigusega seotud PAH-iga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti platseebo- või sildenafilirühma (20 mg kolm korda ööpäevas), kus anti lisaks ka bosentaani (62,5...125 mg kaks korda ööpäevas). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli 6MWD muutus 12. nädalal võrreldes algatasega. Tulemused näitavad, et erinevused 6MWD keskmises muutuses võrreldes algatasega ei olnud 20 mg sildenafili rühma ja platseeborühma vahel olulised vastavalt 13,62 m (95% CI: -3.89 kuni 31.12) ja 14,08 m (95% CI: -1.78 kuni 29.95).

Primaarse PAH-iga ja sidekoehaigusega seotud PAH-iga patsientidel täheldati 6MWD tulemustes erinevusi. Primaarse PAH-iga uuritavatel (67 patsienti) oli keskmine muutus võrreldes algatasega sildenafilirühmas 26,39 m (95% CI: 10.70 kuni 42.08) ja platseeborühmas 11,84 m (95% CI: -8.83 kuni 32.52). Samas oli sidekoehaigusega seotud PAH-iga uuritavatel (36 patsienti) keskmine muutus võrreldes algatasega sildenafilirühmas -18,32 m (95% CI: -65.66 kuni 29.02) ja platseeborühmas 17,50 m (95% CI: -9.41 kuni 44.41).

Kokkuvõttes olid kahe ravirühma (sildenafil koos bosentaaniga vs. ainult bosentaan) kõrvaltoimed üldiselt sarnased ja kooskõlas sildenafili monoterapia teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Toime PAH-iga täiskasvanute suuremusele

Viidi läbi uuring sildenafili erineva suurusega annuste toime uurimiseks PAH-iga täiskasvanute suuremusele, kuna lastel tehtud kliinilise uuringu pikaajalises jätku-uuringus (vt lõik „Lapsed“ – „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“ – „Pikaajalise jätku-uuringu andmed“) täheldati suuremuse riski suurenemist pärast sildenafili suure annuse (kehakaalu järgi arvutatud) võtmist kolm korda ööpäevas võrreldes väiksemaid annuseid võtnud lastega.

Randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus osales 385 PAH-iga täiskasvanut. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 : 1 ühte kolmest annuserühmast (5 mg kolm korda ööpäevas (soovitavast annusest 4 korda väiksem), 20 mg kolm korda ööpäevas (soovitav annus) ja 80 mg kolm korda ööpäevas (soovitavast annusest 4 korda suurem)). Üldiselt ei olnud enamik kõigist uuritavatest varem PAH-i ravi saanud (83,4%). Enamikul uuritavatest oli PAH-i etioloogia idiopaatiline (71,7%). Kõige sagedamini oli uuritavatel WHO III funktsionaalse klassi raskusastmega haigus (57,7%-l uuritavatest). Uuringu alguses olid kõigis kolmes ravirühmas järgmised demograafilised näitajad sarnased: PAH-i ravi varem kasutanute osakaal, PAH-i etioloogia ning ka WHO funktsionaalse klassi kategooriad.

Suremus oli annuse 5 mg kolm korda ööpäevas korral 26,4% (n = 34), annuse 20 mg kolm korda ööpäevas korral 19,5% (n = 25) ja annuse 80 mg kolm korda ööpäevas korral 14,8% (n = 19).

Lapsed

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Kokku 234 patsienti vanuses 1...17 aastat raviti randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises, platseebokontrollitud, paralleelsete rühmadega erinevate annustega uuringus. Osalejate (38% mees- ja 62% naissoost) kehakaal oli 8 kg ja neil esines primaarne pulmonaalne hüpertensioon (PPH) [33%] või pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH) sekundaarselt kaasasündinud südamehaigusele (süsteemne-pulmonaalne šunt 37%, kirurgiliselt opereeritud 30%). Selles uuringus olid 63 patsienti 234-st (27%) alla 7 aasta vanad (sildenafili väike annus = 2; keskmine annus = 17; suur annus = 28; platseebo = 16) ja 171 patsienti olid 7-aastased või vanemad (sildenafili väike annus = 40; keskmine annus = 38; suur annus = 49; platseebo = 44). Enamik osalejaid kuulus uuringu algul WHO I funktsionaalsesse klassi (75/234, 32%) või II klassi (120/234, 52%), vähem patsiente kuulus III klassi (35/234, 15%) või IV klassi (1/234, 0,4%); mõnede patsientide (2/234, 1,3%) WHO funktsionaalne klass ei olnud teada.

Patsiendid ei olnud saanud spetsiifilist PAH ravi ning prostatsükliin, prostatsükliini analoogid ja endoteeliini retseptori antagonistid ei olnud uuringus lubatud, samuti ka arginiinilisandid, nitraadid, alfablokaatorid ja tugevad CYP450 inhibiitorid.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli hinnata lastel 16-nädalase kroonilise ravi efektiivsust suukaudse sildenafiliiga, et parandada koormustaluvust, mida hinnati kardiopulmonaalse koormustestiga (CPET) nendel, kes arenguliselt olid võimelised testi sooritama (n=115). Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid hemodünaamika jälgimine, sümptomite hindamine, WHO funktsionaalne klass, foonravi muutus ja elukvaliteedi parandamine.

Osalejad määrati ühte kolmest sildenafili ravirühmast: kolm korda päevas väikese (10 mg), keskmise (10...40 mg) või suure (20...80 mg) Revatio annuse rühma või platseeborühma. Tegelikud rühmas manustatud annused sõltusid kehakaalust (vt lõik 4.8). Osalejate suhtarv, kes said toetavat ravi uuringu alguses (antikoagulandid, digoksiin, kaltsiumikanalite blokaatorid, diureetikumid ja/või hapnik), oli sarnane kombineeritud sildenafili ravirühmas (47,7%) ja platseebo ravirühmas (41,7%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli platseebokorrigeeritud protsentuaalne muutus maksimaalses VO₂-s uuringu algusest kuni 16. nädalani, hinnatuna CPET-ga kombineeritud annuserühmades (tabel 2). Kokku 106 osalejat 234-st (45%) sai hinnata CPET-ga. Need olid lapsed vanuses ≥ 7 aastat ja arenguliselt võimelised testi sooritama. Lapsed vanuses alla 7 aasta (sildenafilii kombineeritud annus = 47, platseebo = 16) olid hinnatavad ainult teiseste tulemusnäitajate osas. Maksimaalse tarbitud hapniku mahu (VO₂) väärtused uuringu alguses olid võrreldavad sildenafiliil ravirühmades (17,37...18,03 ml/kg/min) ja veidi kõrgemad platseebo ravirühmas (20,02 ml/kg/min). Põhianalüüsi tulemused (kombineeritud ravirühmad vs. platseebo) ei olnud statistiliselt olulised (p=0,056) (vt tabel 2). Hinnanguline erinevus keskmise sildenafiliilannuse ja platseebo vahel oli 11,33% (95% UI: 1,72 kuni 20,94) (vt tabel 2).

Tabel 2. Maksimaalse VO₂ platseebokorrigeeritud protsentuaalne muutus võrreldes esialgsega aktiivse ravirühma alusel

Ravirühm	Hinnanguline erinevus	95% usaldusintervall
Väike annus (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Keskmine annus (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Suur annus (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Kombineeritud annuserühmad (n=77)	7,71 (p=0,056)	-0,19, 15,60

n=29 platseeborühmas

Hinnangud põhinevad ANCOVA-l koos ühismuutujate esialgse maksimaalse VO₂, etioloogia ja kehakaalu rühma kohandamisega

Täheldati pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse indeksi (PVRI) ja keskmise pulmonaalse arteriaalse rõhu (mPAP) annusega seotud paranemist. Nii sildenafiliil keskmise kui ka suure annuse rühmad näitasid platseeboga võrreldes PVRI vähenemist vastavalt 18% (95% UI: 2% kuni 32%) ja 27% (95% UI: 14...39%), samas kui väikese annuse rühmas ei esinenud olulist erinevust võrreldes platseeboga (2% erinevus). Sildenafiliil keskmise ja suure annuse rühmad näitasid platseeboga võrreldes mPAP muutust võrreldes esialgsega vastavalt -3,5 mmHg (95% UI: -8,9, 1,9) ja -7,3 mmHg (95% UI: -12,4, -2,1), samas kui väikese annuse rühmas ei esinenud olulist erinevust võrreldes platseeboga (erinevus 1,6 mmHg). Võrreldes platseeboga täheldati kardiaalse indeksi paranemist kõigis kolmes sildenafiliilirühmas: 10%, 4% ja 15% vastavalt väikese, keskmise ning suure annuse rühmas.

Funktsionaalse klassi olulist paranemist võrreldes platseeboga näidati ainult sildenafiliil suure annuse puhul. Sildenafiliil väikese, keskmise ja suure annuse rühmade šansside suhted võrreldes platseeboga olid vastavalt 0,6 (95% UI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% UI: 0,75, 6,69) ja 4,52 (95% UI: 1,56, 13,10).

Pikaajalise jätku-uuringu andmed

Lühiajalises, platseeboga kontrollitud uuringus ravitud 234 lapsest kaasati 220 uuritavat pikaajalisse jätku-uuringusse. Lühiajalises uuringus platseeborühma kuulunud patsiendid määrati randomiseerimise teel sildenafiliilravile; uuritavad, kes kaalusid ≤20 kg, kaasati keskmise või suure annusega rühmadesse (1 : 1) ning uuritavad, kes kaalusid >20 kg, määrati väikse, keskmise või suure annuse rühmadesse (1 : 1 : 1). Sildenafiliil saanud 229 lapsest kuulusid 55, 74 ja 100 last vastavalt väikse, keskmise ja suure annuse rühmadesse. Lühi- ja pikaajalise kestusega uuringutes varieerus uuringu osalejate ravi kogukestus pimemenetluse algusest 3 kuni 3129 päevani. Sildenafiliil ravirühmas oli sildenafiliilravi keskmine kestus 1696 päeva (välja arvatud 5 osalejal, kes said pimemenetlusel platseebot ja keda ei ravitud pikaajalises jätku-uuringus).

Patsientidel kehakaaluga >20 kg uuringu alguses oli elulemuse hinnang Kaplan-Meieri järgi 3. aastal 94%, 93% ja 85% vastavalt väikese, keskmise ning suure annuse rühmas; patsientidel kehakaaluga ≤ 20 kg uuringu alguses oli elulemuse hinnang 94% ja 93% vastavalt keskmise ning suure annuse rühmas (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Uuringu käigus teatati kokku 42-st surmajuhtumist ravi ajal või elulemuse jälgimise osana. 37 surmajuhtu esines enne andmete jälgimise komitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) otsust titreerida madalamaks sildenafili annuseid, mis põhines ebaproportsionaalsel suuremusnäitaja muutusel sildenafili annuse suurendamisel. Nendest 37 surmajuhtumist oli surmade arv (%) madala, keskmise ja suure sildenafili annusega rühmas vastavalt 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), ja 22/100 (22%). Lisaks teatati 5 surmajuhtumist hiljem. Surmapõhjused olid seotud PAH-iga. PAH-iga lastele ei tohi soovitatavatest annustest suuremaid annuseid manustada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksimaalset VO₂ hinnati 1 aasta pärast platseebokontrollitud uuringu algust. Neist sildenafili raviga ravitud osalejaist, kes olid arenguliselt võimelised sooritama CPET-d, ei esinenud 59 osalejal 114-st (52%) mingit maksimaalse VO₂ mahu vähenemist võrreldes sildenafiliravi algusega. Samamoodi olid 191 osalejat 229-st (83%), kes said sildenafili, säilitanud või parandanud oma WHO funktsionaalset klassi 1 aasta pärast tehtud hindamises.

Vastsündinu persisteriv pulmonaalhüpertensioon

Randomiseeritud topeltpimedas kaheharulises paralleelgrupiga platseebokontrolliga kliinilises uuringus osales 59 vastsündinut persisteriva pulmonaalhüpertensiooniga (*persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) või hüpoksilise hingamispuudulikkusega (*hypoxic respiratory failure*, HRF) ja PPHN riskiga, kus hapnikuindeks (*oxygenation index*, OI) on > 15 ja < 60. Esmaseks eesmärgiks oli hinnata intravenoosse (IV) sildenafili efektiivsust ja ohutust lisatuna inhaleeritavale lämmastikoksiidile (iNO), võrreldes ainult iNO kasutamisega.

Esmaseks kaastulemusnäitajateks olid ravi ebaõnnestumise määr, määratletud kui PPHN-ile suunatud täiendava ravi vajadus, kehavälise membraanoksügenatsiooni (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) vajadus või surm uuringu ajal; ja iNO-ravi kestus pärast IV uuringuravimiga alustamist patsientidel, kellel ravi õnnestus. Ravi ebaõnnestumise määra erinevus ei olnud kahe ravirühma vahel statistiliselt oluline (vastavalt 27,6 % ja 20,0 % iNO + IV sildenafili rühmas ja iNO + platseeborühmas). Patsientide puhul, kelle ravi ei ebaõnnestunud, oli iNO-ravi keskmine kestus pärast IV uuringuravimi alustamist kahes ravirühmas sama, ligikaudu 4,1 päeva.

Raviga kaasnenud kõrvaltoimetest ja tõsisest kõrvaltoimetest teatati vastavalt 22 (75,9 %) ja 7 (24,1 %) patsiendil iNO + IV sildenafili ravirühmas ning vastavalt 19 (63,3 %) ja 2 (6,7 %) patsiendil iNO + platseeborühmas. Kõige sagedamini teatatud raviga kaasnenud kõrvaltoimeteks olid hüpotensioon (8 [27,6 % patsiendil], hüpokaleemia (7 [24,1 %] patsiendil), aneemia ja ravimite ärajätusündroom (4 [13,8 %] patsiendil) ja bradükardia (3 [10,3 %] patsiendil) iNO + IV sildenafiliravi rühmas ja pneumotooraks (4 [13,3 %] patsiendil), aneemia, tursed, hüperbilirubineemia, C-reaktiivse valgu sisalduse tõus ja hüpotensioon (3 [10,0 %] patsiendil) iNO + platseebo ravirühmas (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sildenafilil imendub kiiresti. Maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon saabub suukaudsel manustamisel tühja kõhuga 30...120 minutiga (keskmiselt 60 minutiga). Keskmine absoluutne suukaudne bioaadavus on 41% (vahemikus 25...63%). Pärast sildenafili suukaudset manustamist kolm korda ööpäevas suurenevad AUC ja C_{max} annustevahemikus 20...40 mg proportsionaalselt annusega. Pärast suukaudse annuse 80 mg kolm korda päevas manustamist täheldati sildenafili plasmakontsentratsiooni suurenemist enam kui annusega proportsionaalselt. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli sildenafili bioaadavus pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas suukaudset manustamist keskmiselt 43% (90% usaldusintervalli puhul 27...60%) suurem võrreldes väiksemate annustega.

Kui sildenafili võetakse koos toiduga, väheneb imendumiskiirus: T_{max}-i saabumise aeg hilineb keskmiselt 60 minutit ja C_{max} väheneb keskmiselt 29%, kuid imendumismäär see oluliselt ei mõjutanud (AUC vähenes 11%).

Jaotumine

Sildenafil keskmine jaotusruumala (V_{ss}) tasakaalukontsentratsiooni staadiumis on 105 l, mis viitab jaotumisele kudedesse. Pärast sildenafili annuse 20 mg kolm korda päevas suukaudset manustamist on sildenafili keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon tasakaalustaadiumis ligikaudu 113 ng/ml. Sildenafilil ja selle peamine veres ringlev *N*-desmetüülmetaboliit on ligikaudu 96% ulatuses seondunud plasmavalkudega. Seondumine plasmavalkudega ei sõltu ravimi üldkontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Sildenafil metaboliseeritakse peamiselt maksa mikrosomaalsete isoenüümide CYP3A4 (peamine rada) ja CYP2C9 (vähemtähtis rada) kaudu. Peamine veres ringlev metaboliit tekib sildenafili *N*-desmetüülimise teel. Sellel metaboliidil on selektiivsuse profiil fosfodiesterasidite suhtes samasugune kui sildenafililil ja toime PDE5-le *in vitro* ligikaudu 50% võrra nõrgem kui sildenafililil. *N*-desmetüülmetaboliit metaboliseerub omakorda terminaalsete poolväärtusajaga ligikaudu 4 tundi. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel on *N*-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 72% sildenafili omast, pärast 20 mg manustamist kolm korda ööpäevas (36% sellest langeb sildenafili farmakoloogilise toime arvele). Edasine toime efektiivsusele on teadmata.

Eritumine

Sildenafili kogukeha kliirens on 41 l/h, mis annab terminaalsete faasi poolväärtusajaks 3...5 tundi. Nii suukaudse kui ka intravenoosse manustamise järgselt eritub sildenafilil peamiselt metaboliitidena väljaheitega (ligikaudu 80% manustatud suukaudsest annusest) ja vähemal määral uriiniga (ligikaudu 13% manustatud suukaudsest annusest).

Farmakokineetika erinevates patsiendigruppides

Eakad

Tervetel eakatel (65-aastased või vanemad) vabatahtlikel täheldati sildenafili kliirensi vähenemist, mille väljenduseks oli sildenafili ja selle aktiivse *N*-desmetüülmetaboliidi ligikaudu 90% võrra suurem plasmakontsentratsioon kui noorematel (18...45-aastased) tervetel vabatahtlikel. Tingituna verevalkudega seondumise ealistest iseärasustest oli vastava vaba sildenafili plasmakontsentratsiooni tõus ligikaudu 40%.

Neerupuudulikkus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) vabatahtlikel ei täheldatud sildenafili ühekordse suukaudse annuse 50 mg manustamisel muutusi selle farmakokineetikas. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) vabatahtlikel vähenes sildenafili kliirens, mille tulemuseks oli AUC ja C_{max} -i keskmine suurenemine vastavalt 100% ja 88% võrreldes sama vanade normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikega. Peale selle suurenesid raske neerukahjustusega isikute *N*-desmetüülmetaboliidi AUC ja C_{max} -i väärtused vastavalt 200% ja 79% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Maksapuudulikkus

Kerge ja mõõduka maksatsirroosiga vabatahtlikel (Child-Pugh' klass A ja B) vähenes sildenafili kliirens, mille tulemusena suurenes AUC (85%) ja C_{max} (47%) võrreldes sama vanade maksakahjustuseta vabatahtlikega. Peale selle suurenesid tsirroosiga isikutel *N*-desmetüülmetaboliidi AUC ja C_{max} -i väärtused vastavalt 154% ja 87% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Sildenafili farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Populatsiooni farmakokineetika

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli uuritud annustevahemikus 20...80 mg kolm korda ööpäevas keskmine plasmakontsentratsioon tasakaalustaadiumis 20...50% suurem võrreldes tervete vabatahtlikega. C_{min} kahekordistus võrreldes tervete vabatahtlikega. Mõlemad leiud näitavad pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel sildenafili väiksemat kliirensit ja/või suuremat suukaudset biosaadavust võrreldes tervete vabatahtlikega.

Lapsed

Laste kliinilistes uuringutes osalenud patsientide farmakokineetilise profiili analüüsis on näidatud, et kehakaal ennustab hästi ravimi ekspositsiooni lastel. Sildenafili plasmakontsentratsiooni poolväärtusaja väärtused olid vahemikus 4,2...4,4 tundi kehakaalu vahemiku 10...70 kg puhul ega näidanud mingeid erinevusi, mis oleksid kliiniliselt olulised. C_{max} oli pärast suukaudselt manustatud üksikut 20 mg sildenafili annust 49, 104 ja 165 ng/ml vastavalt 70, 20 ning 10 kg kaalunud patsientidel. C_{max} oli pärast suukaudselt manustatud üksikut 10 mg sildenafili annust 24, 53 ja 85 ng/ml vastavalt 70, 20 ning 10 kg kaalunud patsientidel. T_{max} oli ligikaudu 1 tund ja peaaegu sõltumatu kehakaalust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised ohutusandmed, mis on saadud konventsionaalsetest ohutusfarmakoloogia, korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse potentsiaali, reproduktsiooni toksilisuse ning arengu uuringutest, ei näita erilist ohtu inimesele.

Rottide järglastel, kes pre- ja postnataalselt said sildenafili 60 mg/kg, täheldati pesakonna suuruse vähenemist, järglaste väiksemat kehamassi 1. päeval ja 4-päevase elulemuse vähenemist eksponeerituse juures, mis oli ligikaudu 50 korda suurem kui oletatav eksponeeritus inimesel annusega 20 mg kolm korda ööpäevas. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid sellise eksponeerituse juures, mida loeti inimese maksimaalsest eksponeeritusest palju suuremaks, mis näitab selle vähest tähtsust kliinilisel kasutamisel.

Katseloomadel ei täheldatud kliinilise kasutamise suhtes võimaliku tähtsusega kõrvaltoimeid kliiniliselt olulise ekspositsioonitaseme juures.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tabletisüdamik:

Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Kilekate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E 171)
Laktoosmonohüdraat
Glütserooltriatsetaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumist blistrid, mis sisaldavad 90 tabletti.

Pakendi suurus on 90 tabletti karbis.

90 x1 tabletti PVC/alumiiniumist perforeeritud blistrites üksikannustena.

PVC/alumiiniumist blistrid, mis sisaldavad 300 tabletti.

Pakendi suurus on 300 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. oktoober 2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. september 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revatio 0,8 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml süstelahust sisaldab 0,8 mg sildenafili (tsitraadina). Iga 20 ml vial sisaldab 12,5 ml lahust (10 mg sildenafilitsitraati).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Revatio süstelahus on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientide (≥ 18 -aastased) raviks, kellele on määratud suukaudne Revatio ning kes ei saa ajutiselt kasutada suukaudset ravimi, kuid on muus osas kliiniliselt ja hemodünaamiliselt stabiilsed.

Revatio (suukaudne) näidustus: Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuulvatel patsientidel koormustaluvuse parandamiseks. Efektiivsust on näidatud primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ja sidekoehaigusele kaasuva pulmonaalse hüpertensiooni ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogenud arst. Kui vaatamata Revatio-ravile esineb kliiniline seisundi halvenemine, tuleb kaaluda alternatiivse ravi kasutamist.

Revatio süstelahus võib sobida patsientidele, kellele on juba varem määratud suukaudne Revatio, kuid nad ei saa ajutiselt suu kaudu Revatiot manustada.

Ohutus ja efektiivsus annuste korral üle 12,5 ml (10 mg) kolm korda ööpäevas ei ole tõendatud.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on 10 mg (vastab 12,5 milliliitrile) kolm korda päevas, manustatuna intravenoosse boolussüstina (vt lõik 6.6).

10 mg Revatio süstelahuse annus tagab eeldatavasti sildenafili ja selle N-desmetüülmetaboliidi ekspositsiooni, mille farmakoloogilised toimed on võrreldavad 20 mg suukaudse annusega.

Patsiendid, kes võtavad teisi ravimeid

Üldiselt tuleb enne igasugust annuse kohandamist hinnata hoolikalt kasu ja riski suhet. Sildenafili manustamisel patsientidele, kes juba saavad CYP3A4 inhibiitoreid (erütromütsiin või sakvinaaviir), tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-le kaks korda ööpäevas. Annust soovitatakse vähendada 20 mg-le üks kord ööpäevas koosmanustamisel tugevamate CYP3A4 inhibiitoritega (klaritromütsiin,

telitromütsiin ja nefasodoon). Sildenafilii kasutamise kohta väga tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.3). Koosmanustamisel CYP3A4 indutseerijatega võib osutuda vajalikuks sildenafili annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Eripopulatsioonid

Eakad (≥65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kliiniline efektiivsus, määratuna kuueminutilise kõndimisvahemiku järgi, on eakatel patsientidel väiksem.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega, sealhulgas raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kui ravi ei taluta hästi, tuleb ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist kaaluda annuse vähendamist 10 mg kaks korda ööpäevas.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A ja B) patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kui ravi ei taluta hästi, tuleb ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist kaaluda annuse vähendamist 10 mg kaks korda ööpäevas.

Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) on Revatio kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Revatio süstelahust ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ebapiisavate ohutust ning tõhusust puudutavate andmete tõttu. Persisteeriva pulmonaalhüpertensiooniga vastsündinutel ei tohi sildenafili kasutada väljaspool lubatud näidustusi, kuna riskid kaaluvad üles kasu (vt lõik 5.1).

Ravi lõpetamine

Piiratud andmed kinnitavad, et suukaudse Revatio kasutamise järsu lõpetamisega ei kaasne tagasilöögina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemist. Kuid haiguse ootamatu kliinilise halvenemise võimaliku tekkimise vältimiseks ravi lõpetamisel tuleb annust vähendada järk-järgult. Ravimi ärajätmise perioodil soovitatakse patsienti hoolikalt jälgida.

Manustamisviis

Revatio süstelahus on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks boolussüstina. Vt lõik 6.6 ravimi kasutamishisteks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Manustamine koos ükskõik millises vormis lämmastikoksiidi doonoritega (nagu amüülnitrit) või nitraatidega nende hüpotensiivsete toimete tõttu (vt lõik 5.1).

PDE5 inhibiitorite, sh sildenafili, ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite, nagu nt riotsiguaat, kooskasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

Kombineerimine kõige tugevamate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel esineb nägemise kaotus ühes silmas mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) tõttu sõltumata sellest, kas see episood oli seotud eelneva kokkupuutega PDE5 inhibiitoritega või mitte (vt lõik 4.4).

Sildenafilii ohutust ei ole järgmistel patsientide alagrupidel uuritud ja seetõttu on selle kasutamine nendel vastunäidustatud:

Raske maksakahjustus
Anamneesis hiljutine insult või müokardiinfarkt
Ravi alustamise ajal tugev hüpotensioon (vererõhk <90/50 mmHg).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sildenafilit intravenoosse manustamise kohta patsientidele, kes on kliiniliselt või hemodünaamiliselt ebastabiilsed, puuduvad kliinilised andmed. Seepärast ei ole manustamine neile patsientidele soovitatav.

Revatio efektiivsust raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel (IV funktsionaalne klass) ei ole hinnatud. Kui kliiniline seisund halveneb, tuleb kasutada haiguse raske staadiumi puhul soovitatud ravi (nt epoprostenool) (vt lõik 4.2).

Sildenafilit kasu ja riski suhe patsientidel, kellel on diagnoositud WHO I funktsionaalse klassi pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, ei ole kindlaks tehtud. Sildenafiliga on uuringud on läbi viidud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni vormide puhul, primaarse (idiopaatilise), sidekoehaigusega seotud ja kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) puhul (vt lõik 5.1). Sildenafilit ei soovitata kasutada teiste PAH-i vormide puhul.

Retinitis pigmentosa

Sildenafilit ohutust ei ole uuritud patsientidel, kellel esinesid teadaolevalt pärilikud degeneratiivsed võrkkestahaigused nt *retinitis pigmentosa* (vähesel osal nendest patsientidest esineb võrkkesta fosfodiesteraasi geneetiline häire) ja seetõttu kasutamine ei ole soovitatav.

Vasodilatatoorne toime

Sildenafilit ordineerimisel peab arst hoolikalt arvestama teatud haigusseisunditega patsientide puhul sildenafilit kerge kuni mõõduka vasodilatatoorse toimega, näiteks patsientidel, kellel on hüpotensioon, vedelikupuudus, raske vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon või autonoomne düsfunktsioon (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarsed riskifaktorid

Turuletulekujärgsete kogemuste põhjal meestel erektsioonihäire raviks kasutatud sildenafiliga on teatatud tõsisest kardiovaskulaarsetest sündmustest nagu müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, südame äkksurm, ventrikulaarne arütmia, tserebrovaskulaarne hemorraagia, mööduv isheemiline atakk, hüpertensioon ja hüpotensioon, mis olid ajalises seoses sildenafilit kasutamisega. Enamikul, kuid mitte kõigil nendest patsientidest olid juba eelnevalt olemas kardiovaskulaarsed riskifaktorid. On teatatud, et paljud sündmused leidsid aset kas seksuaalvahekorra ajal või lühikese aja vältel pärast seda. Üksikjuhtudel leidsid need aset lühikese aja vältel pärast sildenafilit sissevõtmist ja ilma seksuaalse tegevuseta. Ei ole võimalik otsustada, kas nimetatud nähud on seotud siin mainitud või mõnede muude teguritega.

Priapism

Sildenafilit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on tegemist peenise anatoomilise deformatsiooniga (nagu angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie' tõbi), või patsientidel, kellel esinevad haigused, mis võivad luua soodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgmüeloom või leukeemia).

Turuletulekujärgselt on sildenafilit kasutamisel teatatud pikaajalisest erektsioonist ja priapismist. Kauem kui 4 tundi püsiva erektsiooni korral peab patsient pöörduma kohe arsti poole. Kui priapismi kohe ei ravita, võib tekkida peenisekoe kahjustus ja püsiv potentsi kadumine (vt lõik 4.8).

Vaso-oklusiivsed kriisid sirprakulise aneemiaga patsientidel

Sildenafilit ei tohi kasutada sirprakulise aneemia tõttu tekkinud pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel. Kliinilises uuringus teatati hospitaliseerimist vajanud vaso-oklusiivse kriisi juhtudest

sagedamini Revatiot saanud patsientidel kui platseebot saanutel, mis viis selle uuringu enneaegse lõpetamiseni.

Visuaalnähud

Sildenafilfiili ja muude PDE5 inhibiitorite tarvitamisega seoses on spontaanselt teatatud visuaalsete defektide juhtudest (vt lõik 4.8). Sildenafilfiili ja muude PDE5 inhibiitorite tarvitamisega seoses on harva teatatud mittearteriitilise isheemilise optilise neuropaatia juhtudest spontaanselt ja vaatlusuuringutes (vt lõik 4.8). Mistahes äkki tekkiva visuaalse defekti korral tuleb ravi kohe lõpetada ja kaaluda teisi ravi võimalusi (vt lõik 4.3).

Alfa-blokaatorid

Ettevaatusega tuleb sildenafilfiili manustada alfa-blokaatoreid tarvitavatele patsientidele, sest nende koosmanustamine võib põhjustada eelsoodumusega isikutel sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5). Et vähendada posturaalse hüpotensiooni tekkevõimalust peaksid patsiendid enne sildenafilfiilravi algust olema hemodünaamiliselt stabiilsel alfa-blokaatorravigil. Arstid teavitavad patsiente, mida nad peavad tegema posturaalse hüpotensiooni sümptomite tekkimise korral.

Veritsushäired

Inimese vereliistakute uuringud on näidanud, et sildenafilfiil võimendab naatriumnitroprussiidi agregatsioonivastast toimet *in vitro*. Sildenafilfiili manustamise ohutuse kohta veritsushäiretega või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele puuduvad andmed. Seetõttu peab sildenafilfiili manustama sellistele patsientidele ainult pärast oodatava kasu/võimaliku riski hindamist.

Vitamiin K antagonistid

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel võib sildenafilfiili manustamine suurendada verejooksu tekkimise riski, kui patsient juba tarvitab vitamiin K antagonistide, eriti sidekoehaigusest tingitud sekundaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel.

Veno-oklusiivne haigus

Ei ole andmeid sildenafilfiili kasutamise kohta patsientidel, kellel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga kaasnes kopsude veno-oklusiivne haigus. Kuid seoses vasodilataatorite (peamiselt prostatükliini) kasutamisega sellistel patsientidel on teatatud eluohtlikest kopsuturse juhtudest. Kui sildenafilfiili manustamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele peaks esinema kopsuturse nähte, tuleb arvestada veno-oklusiivse haiguse esinemise võimalusega.

Sildenafilfiili kasutamine koos bosentaaniga

Sildenafilfiili efektiivsust patsientidel, kes juba said bosentaanravi, ei ole lõplikult täheldatud (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine koos teiste PDE5 inhibiitoritega

Sildenafilfiili ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud kooskasutamisel teiste PDE5 inhibiitoritega, kaasa arvatud Viagra, mistõttu sellised kombinatsioonid ei ole soovitatavad (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui ei ole teisiti märgitud, on ravimite koostoimete uuringud läbi viidud suukaudse sildenafilfiiliga tervetel täiskasvanud meestel. Need tulemused on asjakohased ka teistes populatsioonides ja teiste manustamisteede korral.

Teste ravimite mõju intravenoossele sildenafilfiilile

Farmakokineetilisel mudelil põhinevad prognoosid näitavad, et ravimi koostoimed CYP3A4 inhibiitoritega peaksid olema väiksemad kui need, mida täheldatakse pärast suukaudset sildenafilfiili manustamist. Oodatakse, et koostoime tugevus on intravenoosse sildenafilfiili puhul vähenenud, sest suukaudse sildenafilfiili koostoimed tekivad vähemalt osaliselt toimete tõttu suukaudse esmase passaaži metabolismile.

Teiste ravimite toimed suukaudsele sildenafiliile

In vitro uuringud

Sildenafilii metabolismi vähendavad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isovorm 3A4 (peamine rada) ja 2C9 (vähemtähtis rada). Seetõttu võivad nende isoensüümide inhibiitorid vähendada sildenafilii kliirensit ja nende isoensüümide indutseerijad suurendada sildenafilii kliirensit. Soovitavaid annuseid, vt lõigud 4.2 ja 4.3.

In vivo uuringud

Manustamist koos suukaudse sildenafilii ja intravenoosse epoprostenooliga on uuritud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Sildenafilii tõhusust ja ohutust koosmanustamisel teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimitega (nt ambrisentaan, iloprost) ei ole uuritud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Seetõttu soovitatakse koosmanustamisel olla ettevaatlik.

Sildenafilii tõhusust ja ohutust koosmanustamisel teiste PDE5 inhibiitoritega ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilise uuringu andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas sildenafilii kliirensi vähenemist ja/või suukaudse biosaadavuse suurenemist, kui sildenafilii manustati koos CYP3A4 substraatidega ja kombinatsioonis CYP3A4 substraatide ning beeta-blokaatoritega. Need olid ainsad tegurid, mis statistiliselt oluliselt mõjutasid suukaudse sildenafilii farmakokineetikat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Sildenafilii toime patsientidel, kes said CYP3A4 substraate ja CYP3A4 substraate pluss beeta-blokaatoreid, oli vastavalt 43% ja 66% suurem võrreldes patsientidega, kes neid ravimeid ei kasutanud. Sildenafilii toime oli 5 korda suurem suukaudse annuse toimega 80 mg kolm korda ööpäevas võrreldes suukaudse annuse toimega 20 mg kolm korda ööpäevas. See annustevahemik vastab sildenafilii toime suurenemisele, mida täheldati spetsiifiliselt kavandatud ravimite koostoimete uuringus CYP3A4 inhibiitoritega (välja arvatud kõige tugevamad CYP3A4 inhibiitorid nagu ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir).

CYP3A4 indutseerijatel näib olevat oluline mõju suukaudse sildenafilii farmakokineetikale pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, mida kinnitas ka CYP3A4 indutseerija bosentaaniga *in vivo* läbi viidud koostoimete uuring.

Bosentaani (mõõdukas CYP3A4, CYP2C9 ja võib-olla ka CYP2C19 indutseerija) manustamine 125 mg kaks korda ööpäevas samaaegselt suukaudse sildenafiliiga 80 mg kolm korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsioon) 6 päeva jooksul andis tervetel vabatahtlikel tulemuseks sildenafilii AUC vähenemise 63% võrra. Täiskasvanud PAH-iga patsientide kliiniliste uuringute andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, hõlmates ka 12-nädalast uuringut hindamaks efektiivsust ja ohutust suukaudse sildenafilii 20 mg kolm korda ööpäevas lisamisega bosentaani stabiilsele annusele (62,5...125 mg kaks korda ööpäevas), et sildenafilii koosmanustamisel bosentaaniga sildenafilii plasmakontsentratsioon väheneb, kusjuures seda täheldati ka tervetel vabatahtlikel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Sildenafilii toimet tuleb hoolikalt jälgida patsientidel, kes kasutavad samaaegselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid nagu karbamasepiin, fenütoin, fenobarbitaal, naistepuna ja rifampitsiin.

HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiri (väga tugev P450 inhibiitor) manustamine plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (500 mg kaks korda ööpäevas) koos suukaudse sildenafiliiga (ühekordses 100 mg annuses) põhjustas sildenafilii C_{max} -i 300% (4-kordse) suurenemise ja plasma AUC 1000% (11-kordse) suurenemise. 24 tunni pärast oli sildenafilii plasmakontsentratsioon ikka veel ligikaudu 200 ng/ml võrreldes ligikaudu 5 ng/ml, kui sildenafilii manustati üksi. See on kooskõlas ritonaviiri märkimisväärse toimega paljudele P450 substraatidele. Põhinedes nendel farmakokineetiliste uuringute tulemustel on sildenafilii ja ritonaviiri koosmanustamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HIV proteaasi inhibiitori sakvinaaviiri (CYP3A4 inhibiitor) manustamine plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (1200 mg kolm korda ööpäevas) koos suukaudse sildenafiliiga (ühekordses 100 mg annuses) põhjustas sildenafili C_{max} -i 140% ja AUC 210% suurenemise. Sildenafil ei mõjutanud sakvinaaviiri farmakokineetikat. Soovitavaid annuseid vt lõik 4.2.

Kui suukaudse sildenafili ühekordne 100 mg annus manustati koos erütromütsiiniga (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (500 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva vältel), suurenes sildenafili süsteemne toime (AUC) 182%. Soovitavaid annuseid vt lõik 4.2. Tervetel meessoost vabatahtlikel ei mõjutanud asitromütsiin (500 mg ööpäevas kolme päeva vältel) suukaudse sildenafili või selle veres ringleva metaboliidi AUC-d, C_{max} -i, T_{max} -i, eliminatsioonikiiruse konstanti või poolväärtusaega. Annuse kohandamine pole vajalik. Tsütokroom P450 inhibiitor ja CYP3A4 mittespetsiifiline inhibiitor tsimetidiin (800 mg) põhjustas sildenafili plasmakontsentratsiooni 56% suurenemise, kui seda manustati koos suukaudse sildenafiliiga (50 mg) tervetele vabatahtlikele. Annuse kohandamine pole vajalik.

Kõige tugevamatel CYP3A4 inhibiitoritel nagu ketokonasool ja itrakonasool arvatakse olevat ritonaviiriga sarnane toime (vt lõik 4.3). CYP3A4 inhibiitoritel (nagu klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon) arvatakse olevat toime, mis on ritonaviiri ja CYP3A4 inhibiitorite (nagu sakvinaaviir või erütromütsiin) vahepealne, eksponeeritust ravimile hinnatakse seitse korda suuremaks. Seetõttu soovitatakse CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel annust kohandada (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetiline uuring pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel kinnitas, et beeta-blokaatorite ja CYP3A4 substraatidega koosmanustamine võib suukaudse sildenafili toimet tugevdada rohkem kui ainult substraatidega koosmanustamine.

Greipfruudimahl on nõrga toimega CYP3A4 sooleseina metabolismi inhibiitor ja võib põhjustada suukaudse sildenafili plasmakontsentratsiooni mõõdukat tõusu. Annuse kohandamine pole vajalik kuid sildenafili koosmanustamine greipfruudimahlaga ei ole soovitatav.

Antatsiidi (magneesiumhüdroksiid/alumiiniumhüdroksiid) ühekordne annus ei mõjutanud suukaudse sildenafili biosaadavust.

Koosmanustamine suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega (etinüülöstradiool 30 µg ja levonorgestreel 150 µg) ei mõjutanud suukaudse sildenafili farmakokineetikat.

Nikorandiil on kaaliumikanalite aktivaatori ja nitraadi kombinatsioon. Nitraatkomponendi olemasolu tõttu võivad sellel ravimil olla tõsised koostoimed sildenafiliiga (vt lõik 4.3).

Suukaudse sildenafili toime teistele ravimitele

In vitro uuringud

Sildenafilil on tsütokroom P450 isovormide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 nõrk inhibiitor ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Puuduvad andmed sildenafili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite (nt teofüllini või dipüridamooli) koostoimete kohta.

In vivo uuringud

Suukaudse sildenafili (annuses 50 mg) manustamisel koos tolbutamiidi (annuses 250 mg) või varfariiniga (annuses 40 mg), mis mõlemad metaboliseeritakse CYP2C9 kaudu, ei täheldatud märkimisväärset koostoimet.

Suukaudne sildenafil ei mõjutanud oluliselt atorvastatiini toimet (AUC suurenes 11%), mis näitab, et sildenafilil ei ole kliiniliselt olulist toimet CYP3A4-le.

Suukaudse sildenafili (ühekordses 100 mg annuses) ja atsenokumarooli koosmanustamisel koostoimeid ei täheldatud.

Suukaudne sildenafiliil (annuses 50 mg) ei võimendanud atsetüülsalitsüülhappe (annuses 150 mg) veritsusaega pikendavat toimet.

Suukaudne sildenafiliil (annuses 50 mg) ei võimendanud tervetel vabatahtlikel keskmise maksimaalse vere alkoholisisalduse 80 mg/dl juures alkoholi hüpotensiivset toimet.

Uuringus tervetel vabatahtlikel põhjustas suukaudne sildenafiliil plasma tasakaalukontsentratsioon (80 mg kolm korda ööpäevas) bosentaani (125 mg kaks korda ööpäevas) AUC 50%-lise tõusu. Täiskasvanud PAH-iga patsientide (said foonravi 62,5...125 mg bosentaaniga kaks korda ööpäevas) uuringu andmetel põhinev populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et bosentaani koosmanustamisel püsiannuses sildenafiliiliga (20 mg kolm korda ööpäevas) suurenes bosentaani AUC (20% (95% CI: 9,8...30,8)) ja suurenes väiksemas ulatuses kui tervetel vabatahtlikel, kellele manustati lisaks 80 mg sildenafiliili kolm korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Spetsiifilise koostoime uuringus, milles suukaudset sildenafiliili (annuses 100 mg) manustati hüpertensiivsetele patsientidele koos amlodipiiniga, täheldati lamavas asendis süstoolse vererõhu täiendavat langust 8 mmHg võrra. Diastoolse vererõhu vastav täiendav langus lamavas asendis oli 7 mmHg. Need täiendavad süstoolse ja diastoolse vererõhu langused olid samas suurusjärgus kui vererõhu langused, mida täheldati tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ainult sildenafiliili.

Kolmes ravimite spetsiifilise koostoime uuringus manustati koos alfa-blokaatorit doksasosiini (annustes 4 mg ja 8 mg) ja suukaudset sildenafiliili (annustes 25 mg, 50 mg või 100 mg) eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga (BPH) patsientidele, kes olid stabiilsel doksasosiinravigil. Nendes uuringupopulatsioonides olid täiendavad keskmised süstoolse ja diastoolse vererõhu langused lamavas asendis vastavalt 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ning keskmised täiendavad vererõhu langused püsti seistes olid vastavalt 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kui sildenafiliili ja doksasosiini manustati samaaegselt stabiilsel doksasosiinravigil olevatele patsientidele, teatati mõnikord, et patsientidel esines sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Need teated hõlmasid uimasust ja peapööritust, kuid mitte minestust. Sildenafiliili manustamine alfa-blokaatorravigil saavatele patsientidele võib mõnedel eelsoodumusega isikutel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

Sildenafiliil (ühekordses 100 mg suukaudses annuses) ei mõjutanud HIV proteaasi inhibiitori sakvinaaviiri (CYP3A4 substraat/inhibiitor) plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumi farmakokineetikat.

Kooskõlas sildenafiliili teadaolevate toimetega lämmastikoksiidi/cGMP metabolismiradadele (vt lõik 5.1) on leitud, et sildenafiliil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet ja seetõttu on sildenafiliili manustamine koos lämmastikoksiidi doonorite või nitraatidega ükskõik millises vormis vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Riotsiguaat

Prekliinilistest uuringutest ilmnes, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga toimus süsteemse vererõhu lisaangus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonil selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite, sh sildenafiliili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Suukaudsel sildenafiliilil ei ole kliiniliselt olulist toimet suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (etinüülöstradiool 30 µg ja levonorgestreel 150 µg) plasmakontsentratsioonidele.

Sakubitriili/valsartaani tasakaalukontsentratsiooni saavutanud hüpertensiooni põdevatel patsientidel põhjustas sildenafiliili üksikannuse manustamine vererõhu oluliselt suurema languse võrreldes ainult sakubitriili/valsartaani manustamisega. Seetõttu tuleb sakubitriili/valsartaaniga ravitavatel patsientidel alustada ravi sildenafiliiliga ettevaatlikult.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised ja kontratseptsioon meestel ja naistel

Andmete puudumise tõttu Revatio mõju kohta rasedatel naistel, ei soovitata Revatiot kasutada rasestuda võivatel naistel juhul kui ei kasutata sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Sildenafili kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes ei täheldatud otseselt ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele ja embrüo/loote arengule. Kuid loomuringutes on täheldatud toksilisust postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Andmete puudumise tõttu võib Revatiot rasedatele manustada vaid äärmisel vajadusel.

Imetamine

Imetavate naistega ei ole läbi viidud piisavalt ja nõuetekohase kontrolliga uuringuid. Ühelt imetavalt naiselt kogutud andmed osutavad sellele, et rinnapiima eritava sildenafili ja selle aktiivse metaboliidi N-desmetüülsildenafili sisaldus on väga madal. Rinnaga toidetavatel imikutel avalduvaid kõrvalnähte puudutavad kliinilised andmed puuduvad, kuid eeldatavalt ei põhjusta rinnapiimast saadav kogus kõrvaltoimeid. Retsepti väljakirjutajad peavad hoolikalt hindama ema kliinilist vajadust sildenafili järele ja mis tahes võimalikke kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale imikule.

Fertiilsus

Konventsionaalsete fertiilsusuuringute mittekliinilised andmed ei ole näidanud erilist kahjulikku toimet inimesele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Revatio mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Et sildenafiliga läbi viidud kliinilistes uuringutes on täheldatud peeringlust ja nägemishäireid, tuleb patsiente hoiatada, et enne autojuhtimist või masinate kasutamist peavad nad teadma, kuidas Revatio neile mõjub.

4.8 Kõrvaltoimed

Revatio intravenoosse kasutamise tõttu tekkinud kõrvaltoimed on sarnased suukaudse Revatio kasutamisel tekkivate kõrvaltoimetega. Andmed Revatio intravenoosse kasutamise kohta on piiratud ja farmakokineetilised mudelid ennustavad, et 20 mg suukaudne ja 10 mg intravenoosne annus annavad sarnase plasmakontsentratsiooni, seega toetab suukaudse Revatio ohutusteave intravenoosse Revatio oma.

Intravenoosne manustamine

10 mg Revatio süstelahuse annus tagab eeldatavasti vaba sildenafili ja selle N-desmetüülmetaboliidi süsteemse ekspositsiooni ning nende kombineeritud farmakoloogilised toimed, mis on võrreldavad 20 mg suukaudse annusega.

Uuring A1481262 oli ühes keskuses läbi viidud ühekordse annuse avatud uuring ühekordse sildenafili intravenoosse annuse (10 mg) ohutuse, talutavuse ja farmakokineetika hindamiseks. Ravimit manustati boolussüstina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) patsientidele, kes juba said suukaudset Revatiot annuses 20 mg kolm korda ööpäevas ja nende seisund oli sellega stabiilne.

Uuringusse kaasati ja selle lõpetas kokku 10 PAH-iga patsienti. Keskmised posturaalsed muutused süstoolse ja diastoolse vererõhus olid aja jooksul väikesed (<10 mmHg) ning vererõhk muutus tagasi esialgseks kahe tunni pärast. Nende muutustega ei olnud seotud mingeid hüpotensiooni sümptomeid.

Südame löögisageduse keskmised muutused olid kliiniliselt ebaolulised. Kahel osalejal esines kokku kolm kõrvaltoimet (nahaõhetus, meteorism ja kuumahood). Esines üks raske kõrvaltoime raske isheemilise kardiomiopaatia patsiendil, kellel tekkis ventrikulaarne fibrillatsioon ja kes suri kuus päeva pärast uuringuravimi saamist. Seda ei seostatud uuringuravimiga.

Suukaudne manustamine

Pöördele tähtsusega platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus Revatio kasutamise kohta pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel randomiseeriti 207 patsienti saama ravi Revatio annustega 20 mg, 40 mg või 80 mg kolm korda ööpäevas ning 70 patsienti randomiseeriti saama platseebot. Ravi kestis 12 nädalat. Üldine ravi katkestamise määr sildenafiliga ravitud patsientidel oli sildenafili annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 2,9%, 3,0% ja 8,5% võrreldes 2,9%-ga platseeborühmas. Kokku 277 keskses uuringus ravitud patsiendist jätkasid 259 patsienti pikaajalises jätku-uuringus. Uuriti annuseid kuni 80 mg, manustatuna kolm korda ööpäevas (4 korda soovitatav 20 mg annus kolm korda ööpäevas) ja 3 aasta möödudes sai 87% uuringuravi saanud 183 patsiendist Revatio annust 80 mg kolm korda ööpäevas.

Platseeboga kontrollitud uuringus Revatio kasutamise kohta täiendava ravimina intravenoosselt manustatavale epoprostenoolile pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel raviti suukaudse Revatio (fikseeritud annusega 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt taluvusele) ja epoprostenooliga kokku 134 patsienti ning 131 patsienti said platseebot ja epoprostenooli. Ravi kestis 16 nädalat. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise üldine määr sildenafili/epoprostenooliga ravitud patsientidel oli 5,2% ja platseebo/epoprostenooliga ravitud patsientidel 10,7%. Uuteks teatatud kõrvaltoimeteks, mis esinesid sagedamini sildenafili/epoprostenooli saavas rühmas, olid okulaarne hüperemia, nägemise ähmastumine, nina kongestioon, öine higistamine, seljavalu ja suukuivus. Teadaolevad kõrvaltoimed peavalu, punetus, valud jäsemetes ja turse esinesid suurema sagedusega sildenafili/epoprostenooliga ravitud patsientidel võrreldes platseebo/epoprostenooliga ravitud patsientidega. Kõigist patsientidest, kes lõpetasid algse uuringu, jätkas 242 patsienti osalemist pikaajalises jätku-uuringus. Uuringus kasutati sildenafili annuses kuni 80 mg kolm korda ööpäevas ja 3 aasta pärast sai 68% uuringuravi saanud 133 patsiendist Revatio annust 80 mg kolm korda ööpäevas.

Kahes platseeboga kontrollitud suukaudse Revatio uuringus olid kõrvaltoimed raskusastmelt tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks ($\geq 10\%$) Revatio kasutamisel võrreldes platseeboga olid peavalu, nahapunetus, düspepsia, kõhulahtisus ja valu jäsemetes.

Sildenafili erinevate annuste toime hindamiseks tehtud uuringus olid ohutusandmed sildenafili annuse 20 mg kolm korda ööpäevas (soovitatav annus) puhul ja sildenafili annuse 80 mg kolm korda ööpäevas (soovitatavast annusest 4 korda suurem) puhul kooskõlas PAH-iga täiskasvanutel varem tehtud uuringutes täheldatud sildenafili ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete loetelu

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mida pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni pöördele tähtsusega uuringus või mõlema platseeboga kontrollitud uuringu ühendatud andmete põhjal täheldati enam kui 1%-l Revatioga ravitud patsientidest (suukaudses annuses 20, 40 või 80 mg kolm korda ööpäevas) ja mis esinesid sagedamini ($>1\%$ -line erinevus) Revatiot saanud patsientidel. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa ((väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$) ja teadmata (esinemissagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete alusel hinnata)). Igas sagedusgrupis on kõrvaltoimed toodud nende raskusastme kahanevas järjekorras.

Turuletulekujärgselt registreeritud kõrvaltoimed on esitatud kursiivkirjas.

Tabel 1. Sildenafiliga täheldatud kõrvaltoimed platseebokontrolliga uuringutest PAH-iga patsientidel ja turuletulekujärgsest kasutamisest täiskasvanutel

MedDRA organsüsteemi klass (V.14.0)	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	tselluliit, gripp, bronhiit, sinusiit, riniit, gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	vedelikupeetus
Psühhiaatrilised häired	
Sage	unetus, ärevus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu
Sage	migreen, treemor, paresteesia, põletustunne, hüpoesteesia
Silma kahjustused	
Sage	reetina verejooks, nägemiskahjustus, nägemise ähmastumine, valguskartus, kromatopsia, tsüanopsia, silma ärritus, okulaarne hüperemia
Aeg-ajalt	vähenedud nägemisteravus, diploopia, ebanormaalsed aistingud silmas
Teadmata sagedus	<i>mittearteriitiline nägemisnärvi eesmise osa isheemiline neuropaatia (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION*), võrkkesta vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja defekt*</i>
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	vertiigo
Teadmata sagedus	<i>äkiline kuulmise kaotus*</i>
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	punetus
Teadmata	<i>hüpotensioon</i>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	ninaverejooks, köha, nina kongestsioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, düspepsia
Sage	gastriit, gastroösofageaalne refluks, hemorroidid, kõhupuhitus, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	alopeetsia, erüteem, öine higistamine
Teadmata	<i>lööve</i>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	valu jäsemetes
Sage	müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	hematuuria

MedDRA organsüsteemi klass (V.14.0)	Kõrvaltoime
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	peenise veritsus, hematospermia, günekomastia
Teadmata	<i>priapism, suurenenud erektsioon</i>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	püreeksia

*Nendest kõrvaltoimetest on teatatud meeste erektsioonihäirete (MED) raviks sildenafili võtvatel patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutes vabatahtlikega, mille jooksul manustati ühekordne kuni 800 mg suukaudne annus, olid kõrvaltoimed samasugused nagu väiksemate annuste puhul, kuid nende esinemissagedus ja raskusaste oli suuremad. Ühekordse suukaudse annuse 200 mg manustamisel suurenes kõrvaltoimete (peavalu, punetus, peapööritus, düspepsia, ninakongestioon ja nägemishäired) esinemissagedus.

Üleannustamise korral tuleb rakendada vastavalt vajadusele standardseid üldtoetavaid ravivõtteid. Hemodialüüs ei kiirenda sildenafili kliirensit, sest sildenafilil seondub tugevasti plasmavalkudega ja ei eritu uriiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Uroloogilised ained, Ereksioonihäirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: G04BE03

Toimemehhanism

Sildenafilil on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesteri (PDE5), ensüümi, mis vastutab cGMP lõhustamise eest, tugev ja selektiivne inhibiitor. Peale sugutikorgaskeha esineb see PDE5 ensüüm ka kopsuveresoontes. Seega suurendab sildenafilil cGMP kontsentratsiooni kopsuveresoonte silelihasrakkudes, põhjustades vasodilatatsiooni. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel põhjustab see kopsuveresoonte dilatatsiooni ja vähemal määral vasodilatatsiooni süsteemses vereringes.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringutes on näidatud, et sildenafilil on selektiivne PDE5 suhtes. Selle toime on tugevam PDE5-le kui teistele tuntud fosfodiesteri suhtes. Selektiivsus PDE5 suhtes on 10 korda suurem kui PDE6 suhtes, mis on seotud fototransduktsiooni protsessiga võrkkestas. Selektiivsus PDE5 suhtes on 80 korda suurem kui PDE1 suhtes ja 700 korda suurem kui PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ja 11 suhtes. Peale selle on sildenafilil enam kui 4000-kordne selektiivsus PDE5 suhtes võrreldes PDE3-ga (cAMP-spetsiifilise fosfodiesteri isovorm, mis on seotud südame kontraktiilsuse kontrollimisega).

Sildenafilil põhjustab kerget ja mööduvat süsteemset vererõhu langust, mis enamikel juhtudel ei mõjuta kliinilist seisundit. Pärast suukaudse annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist süsteemset hüpertensiooniga patsientidele langes keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk algtaseme suhtes vastavalt 9,4 mmHg ja 9,1 mmHg. Pärast suukaudse annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele täheldati väiksemat vererõhku langetavat toimet (nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu langus oli 2 mmHg). Soovitatud

suukaudse annusega 20 mg kolm korda ööpäevas ei täheldatud süstoolse või diastoolse vererõhu langust.

Tervetele vabatahtlikele manustatud ühekordset suukaudset sildenafili 100 mg annusel ei olnud kliiniliselt olulist toimet EKG-le. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid EKG-le.

Sildenafili ühekordse suukaudse 100 mg annuse hemodünaamiliste toimete uuringus 14 raske pärgarteritõvega (CAD) patsiendil (vähemalt ühe pärgarteri >70% stenoos) langes keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk puhkeolekus vastavalt 7% ja 6% algtaseme suhtes. Keskmine süstoolne vererõhk kopsuarteris langes 9%. Sildenafil ei avaldanud toimet südame minutimahule ja ei halvendanud verevoolu läbi ahenenud pärgarterite.

Mõnedel uuringualustel esines üks tund pärast sildenafili annuse 100 mg manustamist Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testis kergekujulisi ja mööduvaid muutusi värvuste (sinine/roheline) eristamisvõimes, 2 tundi pärast manustamist taolist toimet ei ilmnenud. Värvuste eristamisvõime niisuguse muutuse arvatav mehhanism on ilmselt seotud PDE6 pärssimisega, mis kuulub silma võrkkesta fototransduktiivsesse kaskaadi. Sildenafil ei avalda mõju nägemisteravusele ega kontrastitundlikkusele. Väikesemahulises (n=9) platseeboga kontrollitud uuringus talusid patsiendid, kellel oli tegemist dokumenteeritud algava ealise maakula degeneratsiooniga, sildenafili ühekordset annust 100 mg hästi ja neil ei täheldatud olulisi muutusi nägemise kontrollimise testides (nägemisteravus, Amsleri võrgustik, värvuste eristamisvõime, imiteeritud foorituled, Humphrey perimeetria ja fotostress).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Intravenoosse sildenafili tõhusus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) täiskasvanud patsientidel

10 mg Revatio süstelahuse annus tagab eeldatavasti vaba sildenafili ja selle N-desmetüülmetaboliidi süsteemse ekspositsiooni ning nende kombineeritud farmakoloogilised toimed, mis on võrreldavad 20 mg suukaudse annusega. See põhineb ainult farmakokineetilistel andmetel (vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused). Korduval Revatio intravenoosel manustamisel täheldatud järgneva väiksema N-desmetüülmetaboliidi sisalduse tagajärgi ei ole dokumenteeritud. Kliinilisi uuringuid ei ole nende ravimvormide võrreldava tõhususe näitamiseks läbi viidud.

Uuring A1481262 oli ühes keskuses läbi viidud ühekordse annuse avatud uuring ühekordse sildenafili intravenoosse annuse (10 mg) ohutuse, talutavuse ja farmakokineetika hindamiseks. Ravimit manustati boolussüstina PAH-iga patsientidele, kes juba said suukaudset Revatiot annuses 20 mg kaks korda ööpäevas ja nende seisund olid sellega stabiilne.

Uuringusse kaasati ja selle lõpetas kokku kümme PAH-iga patsienti. Kaheksa osalejat võtsid bosentaani ning üks treprostiniili lisaks bosentaanile ja Revatiotele. Pärast manustamist mõõdeti vererõhku ja südame löögisagedust istudes ja seistes 30, 60, 120, 180 ning 360 minuti pärast. Keskmiised muutused istudes mõõdetud vererõhus võrreldes esialgsega olid suurimad ühe tunni pärast, süstoolne ja diastoolne rõhk olid vastavalt $-9,1$ mmHg (SD $\pm 12,5$) ja $-3,0$ mmHg (SD $\pm 4,9$). Keskmiised posturaalsed muutused süstoolses ja diastoolses vererõhus olid aja jooksul väikesed (<10 mmHg) ning vererõhk muutus tagasi esialgseks kahe tunni pärast.

Suukaudse sildenafili toime pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) täiskasvanud patsientidel

Randomiseeritud topeltpime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi 278 primaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga, sidekoehaigusega seotud PAH-i ja pärast kaasasündinud südamerikete kirurgilist korrektsiooni tekkinud PAH-iga patsiendil. Patsiendid randomiseeriti ühte neljast järgmisest ravirühmast: platseebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg või sildenafil 80 mg, mida manustati kolm korda ööpäevas. 278 randomiseeritud patsiendist sai 277 vähemalt 1 annuse uuringuravimit. Uuringupopulatsioon koosnes 68 (25%) meessoost ja 209 (75%) naissoost isikust keskmise vanusega 49 aastat (18...81 aastat), kelle algatase 6-minutilise jalutustesti distants oli 100 ja 450 meetrit

(keskmise 344 meetrit). 175 (63%) uuringus osalenud patsiendil diagnoositi primaarne pulmonaalne hüpertensioon, 84 (30%) patsiendil diagnoositi sidekoehaigusega seotud PAH ja 18 (7%) patsiendil diagnoositi pärast kaasasündinud südamerikete kirurgilist korrigeerimist tekkinud PAH. Enamikul patsientidest oli WHO klassifikatsiooni järgi II (107/277, 39%) või III funktsionaalse klassi (160/277, 58%), mis tähendab 6 minutilist kõndimisdistantsi pikkusega vastavalt 378 meetrit ja 326 meetrit; mõnel patsiendil algtasemel ka I klassi (1/277, 0,4%) või IV klassi (9/277, 3%) PAH. Patsiente, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli <45% või vasaku vatsakese ristikiudude lühenemise määr <0,2, ei uuritud.

Patsientide baasravile, mis hõlmas antikoagulandi, digoksiini, kaltsiumikanali blokaatori, diureetikumide või hapniku kombinatsiooni, lisati sildenafili (või platseebo). Prostataüklüüsi, prostataüklüüsi analooge ja endoteeliinireseptori antagonistide ei lubatud kasutada lisaravina, samuti ei lubatud lisada täiendavalt arginiini. Patsiendid, kelle varasem ravi bosentaaniga ei olnud tulemusi andnud, arvati uuringust välja.

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli 6-minutilise kõndimisdistantsi (*6-minute walk distance*, 6MWD) muutus 12. nädalal algtaseme suhtes. 6MWD statistiliselt olulist pikenedamist täheldati kõigis kolmes sildenafilirühmas võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud 6MWD pikenedamised olid sildenafiliannustega 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 45 meetrit ($p<0,0001$), 46 meetrit ($p<0,0001$) ja 50 meetrit ($p<0,0001$). Sildenafilianuste vahel ei olnud olulisi erinevusi. Suuremate annuste kasutamisel täheldati efektiivsuse paranemist patsientidel, kellel lähtetasemel 6MWD läbitud vahemaa oli <325 meetrit (platseebo suhtes korrigeeritud paranemine vastavalt 58 meetrit, 65 meetrit ja 87 meetrit annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas).

WHO funktsionaalse klassifikatsiooni analüüsimisel täheldati 6MWD statistiliselt olulist pikenedamist 20 mg annuse grupis. Klass II ja III puhul platseeboga korrigeeritud pikenedamisi täheldati vastavalt 49 meetrit ($p=0,0007$) ja 45 meetrit ($p=0,0031$).

6MWD pikenedamine ilmnes pärast 4-nädalast ravi ja see püsis 8. ja 12. nädalal. Patsientide alagruppides langesid tulemused üldiselt kokku nii etioloogia (primaarne ja sidekoehaigusega kaasnev PAH), WHO funktsionaalse klassi, soo, rassi, lokaliseerimise, keskmise PAP ja PVRI osas.

Sildenafiliga ravitud patsientidel saavutati statistiliselt oluline kopsuarteri keskmise vererõhu (mPAP) ja pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse (PVR) langus võrreldes platseeborühmaga. Platseebo suhtes korrigeeritud mPAP raviefekt oli sildenafili annuste 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas korral vastavalt 2,7 mmHg ($p=0,04$), 3,0 mmHg ($p=0,01$) ja 5,1 mmHg ($p<0,0001$). Platseebo suhtes korrigeeritud PVR raviefekt oli sildenafili annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 178 düüni.sek/cm⁵ ($p=0,0051$), 195 düüni.sek/cm⁵ ($p=0,0017$) ja 320 düüni.sek/cm⁵ ($p<0,0001$). PVR-i vähenemine protsentides (11,2%, 12,9%, 23,3%) pärast sildenafili manustamist annuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas 12 nädala jooksul oli proportsionaalselt suurem kui veresoonte süsteemse resistentsuse (SVR) vähenemine (7,2%, 5,9% ja 14,4%). Sildenafili toime suremusele on teadmata.

12. nädalal täheldati igas sildenafili annuse rühmas suuremal osal patsientidest seisundi paranemist vähemalt ühe WHO funktsionaalse klassi võrra (vastavalt 28%, 36% ja 42% patsientidest, kes said sildenafili annuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas) kui platseebot saanud patsientidel (7%). Vastavad tõenäosussuhted olid 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) ja 5,75 ($p<0,0001$).

Pikaajalise elulemuse andmed varem mitteravitud populatsioonis

Pöördelise tähtsusega uuringusse kaasatud patsiendid olid valitud osalema suukaudse ravimvormi pikaajalises avatud jätkuuringus. 3 aasta pärast sai 87% patsientidest sildenafili annuses 80 mg kolm korda ööpäevas. Algses pöördelise tähtsusega uuringus raviti Revatioga kokku 207 patsienti ja nende pikaajalist elulemust hinnati minimaalselt 3 aasta jooksul. Selles populatsioonis olid 1-, 2- ja 3-aasta elulemuse Kaplan-Meieri hinnangud vastavalt 96%, 91% ja 82%. Uuringu alguses WHO II funktsionaalsesse klassi kuulunud patsientide elulemus oli 1, 2 ja 3 aasta möödudes vastavalt 99%, 91% ja 84% ning WHO III funktsionaalsesse klassi kuulunud patsientidel vastavalt 94%, 90% ja 81%.

Suukaudse sildenafili efektiivsus PAH-iga täiskasvanud patsientidel (kasutatuna kombinatsioonis epoprostenooliga)

Randomiseeritud topeltpime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi 267 PAH-iga patsiendil, kes said stabiilselt intravenoosselt epoprostenooli. PAH-iga patsiendid hõlmasid primaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (212/267, 79%) ja sidekoehaigusega seotud PAH-iga patsiente (55/267, 21%). Enamik patsiente kuulus enne ravi algust WHO II funktsionaalsesse klassi (68/267, 26%) või III klassi (175/267, 66%), mõned patsiendid kuulusid I klassi (3/267, 1%) või IV klassi (16/267, 6%), mõne patsiendi puhul (5/267, 2%) ei olnud WHO funktsionaalne klass teada. Kasutamisel koos intravenoosse epoprostenooliga randomiseeriti patsiendid platseebo- või sildenafilirühma (fikseeritud annus 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt taluvusele).

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli 6-minutilise kõndimisdistantsi muutus 16. nädalal algtaseme suhtes. 6-minutilise kõndimisdistantsi statistiliselt olulist pikenedamist täheldati sildenafilirühmas võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud kõndimisdistantsi keskmist pikenedamist 26 meetrit täheldati sildenafilirühmas (95% CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). Patsientidel, kelle algne käimisdistsants oli ≥ 325 meetrit, oli raviefekt 38,4 meetrit sildenafili kasuks; patsientidel, kelle algne käimisdistsants oli < 325 , oli raviefekt 2,3 meetrit platseebo kasuks. Primaarse kopsuarteri hüpertensiooniga patsientidel oli raviefekt 31,1 meetrit võrreldes 7,7 meetriga patsientidel, kelle kopsuarteri hüpertensioon oli seotud sidekoehaigusega. Erinevus nende randomiseerimisrühmade vahel võib olla tekkinud juhuslikult, arvestades nende piiratud valimi suurust.

Sildenafiliga ravitud patsientidel saavutati statistiliselt oluline kopsuarteri keskmise vererõhu (mPAP) langus võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud keskmine raviefekt oli sildenafilirühmas -3,9 mmHg (95% CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Aeg kliinilise halvenemiseni oli uuringu teisene tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega randomiseerimisest esimese kliinilise halvenemise sündmuseni (surm, kopsutrantsplaatatsioon, ravi alustamine bosentaaniga või seisundi kliiniline halvenemine, mis nõudis epoprostenoolravi muutmist). Ravi sildenafiliga pikendas platseeboga võrreldes oluliselt aega PAH-i kliinilise halvenemiseni ($p=0,0074$). Kliinilise halvenemise sündmuse täheldati 23 haigel platseeborühmas (17,6%) võrrelduna 8 haigega sildenafilirühmas (6,0%).

Pikaaegse elulemuse andmed epoprostenooli täiendava ravi uuringus

Epoprostenooli täiendava ravi uuringus osalenud patsientidel oli võimalus jätkata pikaaegses avatud jätku-uuringus. 3 aasta pärast sai 68% patsientidest sildenafili annuses 80 mg kolm korda ööpäevas. Esialgses uuringus raviti Revatioga kokku 134 patsienti ja nende pikaaegset elulemust jälgiti minimaalselt 3 aasta vältel. Antud patsientide populatsioonis olid Kaplan-Meieri 1., 2. ja 3. aasta elulemuse hinnangud vastavalt 92%, 81% ja 74%.

Efektiivsus ja ohutus täiskasvanud PAH-iga patsientidel (kombineeritud kasutamisel bosentaaniga)

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 103 PAH-iga (WHO FC II ja III) uuritavat, kliiniliselt stabiilset patsienti, keda oli bosentaaniga ravitud vähemalt kolm kuud. PAH-iga patsientide hulka kuulusid primaarse PAH-i ja sidekoehaigusega seotud PAH-iga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti platseebo- või sildenafilirühma (20 mg kolm korda ööpäevas), kus anti lisaks ka bosentaani (62,5...125 mg kaks korda ööpäevas). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli 6MWD muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Tulemused näitavad, et erinevused 6MWD keskmises muutuses võrreldes algtasemega ei olnud 20 mg sildenafili rühma ja platseeborühma vahel olulised vastavalt 13,62 m (95% CI: -3.89 kuni 31.12) ja 14,08 m (95% CI: -1.78 kuni 29.95).

Primaarse PAH-iga ja sidekoehaigusega seotud PAH-iga patsientidel täheldati 6MWD tulemustes erinevusi. Primaarse PAH-iga uuritavatel (67 patsienti) oli keskmine muutus võrreldes algtasemega sildenafilirühmas 26,39 m (95% CI: 10.70 kuni 42.08) ja platseeborühmas 11,84 m (95% CI: -8.83 kuni 32.52). Samas oli sidekoehaigusega seotud PAH-iga uuritavatel (36 patsienti) keskmine muutus võrreldes algtasemega sildenafilirühmas -18,32 m (95% CI: -65.66 kuni 29.02) ja platseeborühmas 17,50 m (95% CI: -9.41 kuni 44.41).

Kokkuvõttes olid kahe ravirühma (sildenafil koos bosentaaniga vs. ainult bosentaan) kõrvaltoimed üldiselt sarnased ja kooskõlas sildenafili monoterapia teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Toime PAH-iga täiskasvanute suremusele

Viidi läbi uuring sildenafili erineva suurusega annuste toime uurimiseks PAH-iga täiskasvanute suremusele, kuna lastel tehtud kliinilise uuringu pikaajalises jätku-uuringus täheldati suremuse riski suurenemist pärast sildenafili suure annuse (kehakaalu järgi arvatud) võtmist kolm korda ööpäevas võrreldes väiksemaid annuseid võtnud lastega.

Randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus osales 385 PAH-iga täiskasvanut. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 : 1 ühte kolmest annuserühmast (5 mg kolm korda ööpäevas (soovitavast annusest 4 korda väiksem), 20 mg kolm korda ööpäevas (soovitav annus) ja 80 mg kolm korda ööpäevas (soovitavast annusest 4 korda suurem)). Üldiselt ei olnud enamik kõigist uuritavatest varem PAH-i ravi saanud (83,4%). Enamikul uuritavatest oli PAH-i etioloogia idiopaatiline (71,7%). Kõige sagedamini oli uuritavatel WHO III funktsionaalse klassi raskusastmega haigus (57,7%-l uuritavatest). Uuringu alguses olid kõigis kolmes ravirühmas järgmised demograafilised näitajad sarnased: PAH-i ravi varem kasutanute osakaal, PAH-i etioloogia ning ka WHO funktsionaalse klassi kategooriad.

Suremus oli annuse 5 mg kolm korda ööpäevas korral 26,4% (n = 34), annuse 20 mg kolm korda ööpäevas korral 19,5% (n = 25) ja annuse 80 mg kolm korda ööpäevas korral 14,8% (n = 19).

Lapsed

Vastsündinu persisteeriv pulmonaalhüpertensioon

Randomiseeritud topeltpimedas kaheharulises paralleelgrupiga platseebokontrolliga kliinilises uuringus osales 59 vastsündinut persisteeriva pulmonaalhüpertensiooniga (*persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) või hüpoksilise hingamispuudulikkusega (*hypoxic respiratory failure*, HRF) ja PPHN riskiga, kus hapnikuindeks (*oxygenation index*, OI) on > 15 ja < 60. Esmaseks eesmärgiks oli hinnata intravenoosse (IV) sildenafili efektiivsust ja ohutust lisatuna inhaleeritavale lämmastikoksiidile (iNO), võrreldes ainult iNO kasutamisega.

Esmaseks kaastulemusnäitajateks olid ravi ebaõnnestumise määr, määratletud kui PPHN-ile suunatud täiendava ravi vajadus, kehavälise membraanoksügenatsiooni (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) vajadus või surm uuringu ajal; ja iNO-ravi kestus pärast IV uuringuravimiga alustamist patsientidel, kellel ravi õnnestus. Ravi ebaõnnestumise määra erinevus ei olnud kahe ravirühma vahel statistiliselt oluline (vastavalt 27,6 % ja 20,0 % iNO + IV sildenafili rühmas ja iNO + platseeborühmas). Patsientide puhul, kelle ravi ei ebaõnnestunud, oli iNO-ravi keskmine kestus pärast IV uuringuravimi alustamist kahes ravirühmas sama, ligikaudu 4,1 päeva.

Raviga kaasnenud kõrvaltoimetest ja tõsistest kõrvaltoimetest teatati vastavalt 22 (75,9 %) ja 7 (24,1 %) patsiendil iNO + IV sildenafili ravirühmas ning vastavalt 19 (63,3 %) ja 2 (6,7 %) patsiendil iNO + platseeborühmas. Kõige sagedamini teatatud raviga kaasnenud kõrvaltoimeteks olid hüpotensioon (8 [27,6 % patsiendil], hüpokaleemia (7 [24,1 %] patsiendil), aneemia ja ravimite ärajätusündroom (4 [13,8 %] patsiendil) ja bradükardia (3 [10,3 %] patsiendil) iNO + IV sildenafiliravi rühmas ja pneumotooraks (4 [13,3 %] patsiendil), aneemia, tursed, hüperbilirubineemia, C-reaktiivse valgu sisalduse tõus ja hüpotensioon (3 [10,0 %] patsiendil) iNO + platseebo ravirühmas (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sildenafili keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on 41% (vahemik 25...63%). Uuringus A1481262 täheldatud C_{max} , CL ja AUC₍₀₋₈₎ olid vastavalt 248 ng/ml; 30,3 l/h ja 330 ng h/ml. N-desmetüülmetaboliidi C_{max} ja AUC₍₀₋₈₎ olid vastavalt 30,8 ng/ml ja 147 ng h/ml.

Jaotumine

Sildenafil'i keskmine jaotusruumala (V_{ss}) tasakaalukontsentratsiooni staadiumis on 105 l, mis viitab jaotumisele kudedesse. Pärast sildenafil'i annuse 20 mg kolm korda päevas suukaudset manustamist on sildenafil'i keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon tasakaalustaadiumis ligikaudu 113 ng/ml. Sildenafil'il ja selle peamine veres ringlev *N*-desmetüülmetaboliit on ligikaudu 96 % ulatuses seondunud plasmavalkudega. Seondumine plasmavalkudega ei sõltu ravimi üldkontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Sildenafil'il metaboliseeritakse peamiselt maksa mikrosomaalsete isoenüümide CYP3A4 (peamine rada) ja CYP2C9 (vähemtähtis rada) kaudu. Peamine veres ringlev metaboliit tekib sildenafil'i *N*-desmetüülimise teel. Sellel metaboliidil on selektiivsuse profiil fosfodiesterasidite suhtes samasugune kui sildenafil'ilil ja toime PDE5-le *in vitro* ligikaudu 50 % võrra nõrgem kui sildenafil'ilil. *N*-desmetüülmetaboliit metaboliseerub omakorda terminaalsete poolväärtusajaga ligikaudu 4 tundi. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel on *N*-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 72 % sildenafil'i omast, pärast 20 mg suukaudset manustamist kolm korda ööpäevas (36 % sellest langeb sildenafil'i farmakoloogilise toime arvele). Edasine toime efektiivsusele on teadmata. Tervetel vabatahtlikel on *N*-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioonid intravenoosse manustamise järel oluliselt madalamad neist, mida täheldati pärast suukaudset manustamist. *N*-desmetüülmetaboliidi tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioonid on ligikaudu 16 % *versus* 61 % sildenafil'i omadest vastavalt intravenoosse ja suukaudse manustamise järel.

Eritumine

Sildenafil'i kogukeha kliirens on 41 l/h, mis annab terminaalsete faasi poolväärtusajaks 3...5 tundi. Nii suukaudse kui ka intravenoosse manustamise järgselt eritub sildenafil'il peamiselt metaboliitidena väljaheitega (ligikaudu 80 % manustatud suukaudsest annusest) ja vähemal määral uriiniga (ligikaudu 13 % manustatud suukaudsest annusest).

Farmakokineetika erinevates patsiendigruppides

Eakad

Tervetel eakatel (65-aastased või vanemad) vabatahtlikel täheldati sildenafil'i kliirensi vähenemist, mille väljenduseks oli sildenafil'i ja selle aktiivse *N*-desmetüülmetaboliidi ligikaudu 90% võrra suurem plasmakontsentratsioon kui noorematel (18...45-aastased) tervetel vabatahtlikel. Tingituna verevalkudega seondumise ealistest iseärasustest oli vastava vaba sildenafil'i plasmakontsentratsiooni tõus ligikaudu 40 %.

Neerupuudulikkus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) vabatahtlikel ei täheldatud sildenafil'i ühekordse suukaudse annuse 50 mg manustamisel muutusi selle farmakokineetikas. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) vabatahtlikel vähenes sildenafil'i kliirens, mille tulemuseks oli AUC ja C_{max} -i keskmine suurenemine vastavalt 100% ja 88% võrreldes sama vanade normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikega. Peale selle suurenesid raske neerukahjustusega isikutel *N*-desmetüülmetaboliidi AUC ja C_{max} -i väärtused vastavalt 200% ja 79% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Maksapuudulikkus

Kerge ja mõõduka maksatsirroosiga vabatahtlikel (Child-Pugh' klass A ja B) vähenes sildenafil'i kliirens, mille tulemuseks suurenes AUC (85 %) ja C_{max} (47 %) võrreldes sama vanade maksakahjustuseta vabatahtlikega. Peale selle suurenesid tsirroosiga isikutel *N*-desmetüülmetaboliidi AUC ja C_{max} -i väärtused vastavalt 154 % ja 87 % võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Sildenafil'i farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Populatsiooni farmakokineetika

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli uuritud suukaudsete annuste vahemikus 20...80 mg kolm korda ööpäevas keskmine plasmakontsentratsioon tasakaalustaadiumis 20...50 %

suurem võrreldes tervete vabatahtlikega. C_{min} kahekordistus võrreldes tervete vabatahtlikega. Mõlemad leiud näitavad pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel sildenafili väiksemat kliirensit ja/või suuremat suukaudset biosaadavust võrreldes tervete vabatahtlikega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised ohutusandmed, mis on saadud konventsionaalsetest ohutusfarmakoloogia, korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse potentsiaali, reproduktsiooni toksilisuse ning arengu uuringutest, ei näita erilist ohtu inimesele.

Rottide järglastel, kes pre- ja postnataalselt said sildenafili 60 mg/kg, täheldati pesakonna suuruse vähenemist, järglaste väiksemat kehamassi 1. päeval ja 4-päevase elulemuse vähenemist eksponeerituse juures, mis oli ligikaudu 50 korda suurem kui oletatav eksponeeritus inimesel intravenoosse annusega 10 mg kolm korda ööpäevas. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid sellise eksponeerituse juures, mida loeti inimese maksimaalsest eksponeeritusest palju suuremaks, mis näitab selle vähest tähtsust kliinilisel kasutamisel.

Katseloomadel ei täheldatud kliinilise kasutamise suhtes võimaliku tähtsusega kõrvaltoimeid kliiniliselt olulise ekspositsioonitaseme juures.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glükoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega või intravenoosete ravimite lahustitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga pakend sisaldab ühte 20 ml I tüüpi värvitust klaasist vialli klorobutüülkummist korki ja alumiiniumkattega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See ravim ei vaja enne kasutamist lahjendamist ega lahustamist.

Üks 20 ml vial sisaldab 10 mg sildenafili (tsitraadina). Soovitav annus 10 mg vajab 12,5 ml mahtu manustamiseks intravenoosse boolussüstina.

Keemilist ja füüsikalist sobivust on näidatud järgmiste lahustega:

5% glükoosi lahus
9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahus
Ringer-laktaadi lahus
5% glükoosi ja 0,45% naatriumkloriidi lahus
5% glükoosi ja Ringer-laktaadi lahus
5% glükoos 20 mEq kaaliumkloriidi lahuses

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/05/318/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. oktoober 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. september 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne tave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revatio 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga milliliiter suukaudset suspensiooni 10 mg sildenafili (tsitraadina).

Üks pudel manustamiskõlblikuks muudetud suukaudset suspensiooni (112 ml) sisaldab 1,12 g sildenafili (tsitraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Manustamiskõlblikuks muudetud suukaudne suspensioon sisaldab 250 mg sorbitooli ühes milliliitris. Manustamiskõlblikuks muudetud suukaudne suspensioon sisaldab 1 mg naatriumbensoati ühes milliliitris.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber.
Valge kuni valkjast pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel koormustaluvuse parandamiseks. Efektiivsust on näidatud primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ja sidekoehaigusele kaasuva pulmonaalse hüpertensiooni ravis.

Lapsed

1...17-aastaste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste ravi. Efektiivsust koormustaluvuse või pulmonaalse hemodünaamika paranemises on näidatud primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ja kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalse hüpertensiooni korral (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogenud arst. Kui vaatamata Revatio-ravile esineb kliiniline seisundi halvenemine, tuleb kaaluda alternatiivse ravi kasutamist.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on 20 mg kolm korda ööpäevas. Arstid peavad soovitama patsientidele, kes on unustanud Revatiot manustada, võtta annus niipea kui võimalik ja jätkata seejärel tavapärase annusega. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Lapsed (1...17 aastat)

Lastele vanuses 1...17 aastat on soovitatav annus patsientidel kehakaaluga ≤ 20 kg 10 mg (1 ml valmissuspensiooni) kolm korda ööpäevas ja patsientidele kehakaaluga > 20 kg 20 mg (2 ml

valmissuspensiooni) kolm korda ööpäevas. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastele ei tohi soovitatavatest annustest suuremaid annuseid manustada (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Patsiendid, kes võtavad teisi ravimeid

Üldiselt tuleb enne igasugust annuse kohandamist hinnata hoolikalt kasu ja riski suhet. Sildenafili manustamisel patsientidele, kes juba saavad CYP3A4 inhibiitoreid (erütromütsiin või sakvinaaviir), tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-le kaks korda ööpäevas. Annust soovitatakse vähendada 20 mg-le üks kord ööpäevas koosmanustamisel tugevamate CYP3A4 inhibiitoritega (klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon). Sildenafili kasutamise kohta väga tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.3). Koosmanustamisel CYP3A4 indutseerijatega võib osutada vajalikuks sildenafili annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Eripopulatsioonid

Eakad (≥65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kliiniline efektiivsus, määratuna kuueminutilise kõndimisvahemiku järgi, on eakatel patsientidel väiksem.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega, sealhulgas raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kui ravi ei taluta hästi, tuleb ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist kaaluda annuse vähendamist 20 mg kaks korda ööpäevas.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A ja B) patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kui ravi ei taluta hästi, tuleb ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist kaaluda annuse vähendamist 20 mg kaks korda ööpäevas.

Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) on Revatio kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed (alla 1-aastased lapsed ja vastsündinud)

Persisteeriva pulmonaalhüpertensiooniga vastsündinutel ei tohi sildenafili kasutada väljaspool lubatud näidustusi, kuna riskid kaaluvad üles kasu (vt lõik 5.1). Revatio ohutus ja efektiivsus alla 1-aastastel lastel teiste haigusseisundite puhul ei ole kindlaks tehtud. Andmed ei ole kättesaadavad.

Ravi lõpetamine

Piiratud andmed kinnitavad, et Revatio kasutamise järsu lõpetamisega ei kaasne tagasilöögina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemist. Kuid haiguse ootamatu kliinilise halvenemise võimaliku tekkimise vältimiseks ravi lõpetamisel tuleb annust vähendada järk-järgult. Ravimi ärajätmise perioodil soovitatakse patsienti hoolikalt jälgida.

Manustamisviis

Revatio suukaudse suspensiooni pulber on ettenähtud ainult suukaudseks manustamiseks. Manustamiskõlblikuks muudetud suukaudset suspensiooni (valge viinamarjamaitsega suukaudne suspensioon) tuleb võtta ligikaudu 6...8-tunniste intervallidega koos toiduga või ilma.

Enne vajaliku annuse väljatõmbamist raputage pudelit tugevasti vähemalt 10 sekundit.

Juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Manustamine koos ükskõik millises vormis lämmastikoksiidi doonoritega (nagu amüülnitrit) või nitraatidega nende hüpotensivsete toimete tõttu (vt lõik 5.1).

PDE5 inhibiitorite, sh sildenafili, ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite, nagu nt riotsiguat, kooskasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

Kombineerimine kõige tugevamate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel esineb nägemise kaotus ühes silmas mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) tõttu sõltumata sellest, kas see episood oli seotud eelneva kokkupuutega PDE5 inhibiitoritega või mitte (vt lõik 4.4).

Sildenafili ohutust ei ole järgmistel patsientide alagrupidel uuritud ja seetõttu on selle kasutamine nendel vastunäidustatud:

Raske maksakahjustus

Anamneesis hiljutine insult või müokardiinfarkt

Ravi alustamise ajal tugev hüpotensioon (vererõhk <90/50 mmHg).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Revatio efektiivsust raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel (IV funktsionaalne klass) ei ole hinnatud. Kui kliiniline seisund halveneb, tuleb kasutada haiguse raske staadiumi puhul soovitatud ravi (nt epoprostenool) (vt lõik 4.2). Sildenafili kasu ja riski suhe patsientidel, kellel on diagnoositud WHO I funktsionaalse klassi pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, ei ole kindlaks tehtud. Sildenafiliga on uuringud läbi viidud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni vormide puhul, primaarse (idiopaatilise), sidekoehaigusega seotud ja kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) puhul (vt lõik 5.1). Sildenafilit ei soovitata kasutada teiste PAH-i vormide puhul.

Lastega läbiviidud pikaajalises jätku-uuringus täheldati surmajuhtude arvu tõusu patsientidel, kes said soovitatavatest annustest suuremaid annuseid. Seetõttu pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastele ei tohi soovitatavatest annustest suuremaid annuseid manustada (vt ka lõigud 4.2 ja 5.1).

Retinitis pigmentosa

Sildenafilit ei ole uuritud patsientidel, kellel esinesid teadaolevalt pärilikud degeneratiivsed võrkkestahaigused nt *retinitis pigmentosa* (vähesel osal nendest patsientidest esineb võrkkesta fosfodiesteraasi geneetiline häire) ja seetõttu kasutamine ei ole soovitatav.

Vasodilatatoorne toime

Sildenafilit ordineerimisel peab arst hoolikalt arvestama teatud haigusseisunditega patsientide puhul sildenafili kerge kuni mõõduka vasodilatatoorse toimega, näiteks patsientidel kellel on hüpotensioon, vedelikupuudus, raske vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon või autonoomne düsfunktsioon (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarsed riskifaktorid

Turuletulekujärgsete kogemuste põhjal meestel erektsioonihäire raviks kasutatud sildenafiliga on teatatud tõsisest kardiovaskulaarsetest sündmustest nagu müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, südame äkksurm, ventrikulaarne arütmia, tserebrovaskulaarne hemorraagia, mööduv isheemiline atakk, hüpertensioon ja hüpotensioon, mis olid ajalises seoses sildenafili kasutamisega. Enamikul, kuid mitte kõigil nendest patsientidest olid juba eelnevalt olemas kardiovaskulaarsed riskifaktorid. On teatatud, et paljud sündmused leidsid aset kas seksuaalvahekorra ajal või lühikese aja vältel pärast seda. Üksikjuhtudel leidsid need aset lühikese aja vältel pärast sildenafili sissevõtmist ja ilma seksuaalse tegevuseta. Ei ole võimalik otsustada, kas nimetatud nähud on seotud siin mainitud või mõnede muude teguritega.

Priapism

Sildenafilit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on tegemist peenise anatoomilise deformatsiooniga (nagu angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie' tõbi), või patsientidel, kellel

esinevad haigused, mis võivad luua soodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgmüeloom või leukeemia).

Turuletulekujärgselt on sildenafili kasutamisel teatatud pikaajalisest erektsioonist ja priapismist. Kauem kui 4 tundi püsiva erektsiooni korral peab patsient pöörduma kohe arsti poole. Kui priapismi kohe ei ravita, võib tekkida peenisekoe kahjustus ja püsiv potentsi kadumine (vt lõik 4.8).

Vaso-oklusiivsed kriisid sirprakulise aneemiaga patsientidel

Sildenafili ei tohi kasutada sirprakulise aneemia tõttu tekkinud pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel. Kliinilises uuringus teatati hospitaliseerimist vajanud vaso-oklusiivse kriisi juhtudest sagedamini Revatiot saanud patsientidel kui platseebot saanutel, mis viis selle uuringu enneaegse lõpetamiseni.

Visuaalnähud

Sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite tarvitamisega seoses on spontaanselt teatatud visuaalsete defektide juhtudest (vt lõik 4.8). Sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite tarvitamisega seoses on harva teatatud mittearteriitilise isheemilise optilise neuropaatia juhtudest spontaanselt ja vaatlusuuringutes (vt lõik 4.8). Mistahes äkki tekkiva visuaalse defekti korral tuleb ravi kohe lõpetada ja kaaluda teisi ravi võimalusi (vt lõik 4.3).

Alfa-blokaatorid

Ettevaatusega tuleb sildenafili manustada alfa-blokaatoreid tarvitavatele patsientidele, sest nende koosmanustamine võib põhjustada eelsoodumusega isikutel sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5). Et vähendada posturaalse hüpotensiooni tekkevõimalust peaksid patsiendid enne sildenafiliravi algust olema hemodünaamiliselt stabiilsel alfa-blokaatorraviga. Arstid teavitavad patsiente, mida nad peavad tegema posturaalse hüpotensiooni sümptomite tekkimise korral.

Veritsushäired

Inimese vereliistakute uuringud on näidanud, et sildenafili võimendab naatriumnitroprussiidi agregatsioonivastast toimet *in vitro*. Sildenafili manustamise ohutuse kohta veritsushäiretega või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele puuduvad andmed. Seetõttu peab sildenafili manustama sellistele patsientidele ainult pärast oodatava kasu/võimaliku riski hindamist.

Vitamiin K antagonistid

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel võib sildenafili manustamine suurendada verejooksu tekkimise riski, kui patsient juba tarvitab vitamiin K antagonistide, eriti sidekoehaigusest tingitud sekundaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel.

Veno-oklusiivne haigus

Ei ole andmeid sildenafili kasutamise kohta patsientidel, kellel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga kaasnes kopsude veno-oklusiivne haigus. Kuid seoses vasodilataatorite (peamiselt prostatsükliini) kasutamisega sellistel patsientidel on teatatud eluohtlikest kopsuturse juhtudest. Kui sildenafili manustamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele peaks esinema kopsuturse nähte, tuleb arvestada veno-oklusiivse haiguse esinemise võimalusega.

Teave abiaine kohta

Revatio 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber sisaldab sorbitooli, mis on fruktoosi allikas. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Revatio 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber sisaldab 1 mg naatriumbensoaati ühes milliliitris manustamiskõlblikuks muudetud suukaudses suspensioonis. Bensoaadid võivad albumiini küljest bilirubiini tõrjudes suurendada konjugeerimata bilirubiini sisaldust, mis võib suurendada neonataalse ikteruse teket. Neonataalne hüperbilirubineemia võib põhjustada kernikterust (konjugeerimata bilirubiin ladestub ajutuumades) ja entsefalopaatiat.

Revatio 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris manustamiskõlblikuks muudetud suukaudses suspensioonis. Madala naatriumisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Sildenafilii kasutamine koos bosentaaniga

Sildenafilii efektiivsust patsientidel, kes juba said bosentaanravi, ei ole lõplikult täheldatud (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine koos teiste PDE5 inhibiitoritega

Sildenafilii ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud kooskasutamisel teiste PDE5 inhibiitoritega, kaasa arvatud Viagra, mistõttu sellised kombinatsioonid ei ole soovitatavad (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed sildenafiliile

In vitro uuringud

Sildenafilii metabolismi vähendavad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isovorm 3A4 (peamine rada) ja 2C9 (vähemtähtis rada). Seetõttu võivad nende isoensüümide inhibiitorid vähendada sildenafilii kliirensit ja nende isoensüümide indutseerijad suurendada sildenafilii kliirensit. Soovitatavaid annuseid vt lõigud 4.2 ja 4.3.

In vivo uuringud

Manustamist koos suukaudse sildenafilii ja intravenoosse epoprostenooliga on uuritud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Sildenafilii tõhusust ja ohutust koosmanustamisel teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimitega (nt ambrisentaan, iloprost) ei ole uuritud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Seetõttu soovitatakse koosmanustamisel olla ettevaatlik.

Sildenafilii tõhusust ja ohutust koosmanustamisel teiste PDE5 inhibiitoritega ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilise uuringu andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas sildenafilii kliirensi vähenemist ja/või suukaudse biosaadavuse suurenemist, kui sildenafilii manustati koos CYP3A4 substraatidega ja kombinatsioonis CYP3A4 substraatide ning beeta-blokaatoritega. Need olid ainsad tegurid, mis statistiliselt oluliselt mõjutasid sildenafilii farmakokineetikat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Sildenafilii toime patsientidel, kes said CYP3A4 substraate ja CYP3A4 substraate pluss beeta-blokaatoreid, oli vastavalt 43 % ja 66 % suurem võrreldes patsientidega, kes neid ravimeid ei kasutanud. Sildenafilii toime oli 5 korda suurem annuse toimega 80 mg kolm korda ööpäevas võrreldes annuse toimega 20 mg kolm korda ööpäevas. See annustevahemik vastab sildenafilii toime suurenemisele, mida täheldati spetsiifiliselt kavandatud ravimite koostoimete uuringus CYP3A4 inhibiitoritega (välja arvatud kõige tugevamad CYP3A4 inhibiitorid nagu ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir).

CYP3A4 indutseerijatel näib olevat oluline mõju sildenafilii farmakokineetikale pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, mida kinnitas ka CYP3A4 indutseerija bosentaaniga *in vivo* läbi viidud koostoimete uuring.

Bosentaani (mõõdukas CYP3A4, CYP2C9 ja võib-olla ka CYP2C19 indutseerija) manustamine 125 mg kaks korda ööpäevas samaaegselt sildenafiliiga 80 mg kolm korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsioon) 6 päeva jooksul andis tervetel vabatahtlikel tulemuseks sildenafilii AUC vähenemise 63 % võrra. Täiskasvanud PAH-iga patsientide kliiniliste uuringute andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, hõlmates ka 12-nädalast uuringut hindamaks efektiivsust ja ohutust suukaudse sildenafilii 20 mg kolm korda ööpäevas lisamisega bosentaani stabiilsele annusele (62,5...125 mg kaks korda ööpäevas), et sildenafilii koosmanustamisel

bosentaaniga sildenafili plasmakontsentratsioon väheneb, kusjuures seda täheldati ka tervetel vabatahtlikel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Sildenafili toimet tuleb hoolikalt jälgida patsientidel, kes kasutavad samaaegselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid nagu karbamasepiin, fenütoin, fenobarbitaal, naistepuna ja rifampitsiin.

HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiri (väga tugev P450 inhibiitor) manustamine plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (500 mg kaks korda ööpäevas) koos sildenafiliiga (ühekordses 100 mg annuses) põhjustas sildenafili C_{max} -i 300% (4-kordse) suurenemise ja plasma AUC 1000% (11-kordse) suurenemise. 24 tunni pärast oli sildenafili plasmakontsentratsioon ikka veel ligikaudu 200 ng/ml võrreldes ligikaudu 5 ng/ml, kui sildenafili manustati üksi. See on kooskõlas ritonaviiri märkimisväärse toimega paljudele P450 substraatidele. Põhinedes nendel farmakokineetiliste uuringute tulemustel on sildenafili ja ritonaviiri koosmanustamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HIV proteaasi inhibiitori sakvinaaviiri (CYP3A4 inhibiitor) manustamine plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (1200 mg kolm korda ööpäevas) koos sildenafiliiga (ühekordses 100 mg annuses) põhjustas sildenafili C_{max} -i 140% ja AUC 210% suurenemise. Sildenafilil ei mõjutanud sakvinaaviiri farmakokineetikat. Soovitavaid annuseid vt lõik 4.2.

Kui sildenafili ühekordne 100 mg annus manustati koos erütromütsiiniga (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (500 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva vältel), suurenes sildenafili süsteemne toime (AUC) 182%. Soovitavaid annuseid vt lõik 4.2. Tervetel meessoost vabatahtlikel ei mõjutanud asitromütsiin (500 mg ööpäevas kolme päeva vältel) sildenafili või selle veres ringleva metaboliidi AUC-d, C_{max} -i, T_{max} -i, eliminatsioonikiiruse konstanti või poolväärtusaega. Annuse kohandamine pole vajalik. Tsütokroom P450 inhibiitor ja CYP3A4 mittespetsiifiline inhibiitor tsimetidiin (800 mg) põhjustas sildenafili plasmakontsentratsiooni 56% suurenemise, kui seda manustati koos sildenafiliiga (50 mg) tervetele vabatahtlikele. Annuse kohandamine pole vajalik.

Kõige tugevamatel CYP3A4 inhibiitoritel nagu ketokonasool ja itrakonasool arvatakse olevat ritonaviiriga sarnane toime (vt lõik 4.3). CYP3A4 inhibiitoritel (nagu klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon) arvatakse olevat toime, mis on ritonaviiri ja CYP3A4 inhibiitorite (nagu sakvinaaviir või erütromütsiin) vahepealne, eksponeeritust ravimile hinnatakse seitse korda suuremaks. Seetõttu soovitatakse CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel annust kohandada (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetiline uuring pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel kinnitas, et beeta-blokaatorite ja CYP3A4 substraatidega koosmanustamine võib sildenafili toimet tugevdada rohkem kui ainult substraatidega koosmanustamine.

Greipfruudimahla on nõrga toimega CYP3A4 sooleseina metabolismi inhibiitor ja võib põhjustada sildenafili plasmakontsentratsiooni mõõdukat tõusu. Annuse kohandamine pole vajalik kuid sildenafili koosmanustamine greipfruudimahlaga ei ole soovitatav. Antatsiidi (magneesiumhüdroksiid/alumiiniumhüdroksiid) ühekordne annus ei mõjutanud sildenafili biosaadavust.

Koosmanustamine suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega (etinüülöstradiol 30 µg ja levonorgestreel 150 µg) ei mõjutanud sildenafili farmakokineetikat.

Nikorandiil on kaaliumikanalite aktivaatori ja nitraadi kombinatsioon. Nitraatkomponendi olemasolu tõttu võivad sellel ravimil olla tõsised koostoimed sildenafiliiga (vt lõik 4.3).

Sildenafili toime teistele ravimitele

In vitro uuringud

Sildenafilil on tsütokroom P450 isovormide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 nõrk inhibiitor ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Puuduvad andmed sildenafili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite (nt teofüllini või dipüridamooli) koostoimete kohta.

In vivo uuringud

Sildenafil (annuses 50 mg) manustamisel koos tolbutamiidi (annuses 250 mg) või varfariiniga (annuses 40 mg), mis mõlemad metaboliseeritakse CYP2C9 kaudu, ei täheldatud märkimisväärsed koostoimet.

Sildenafil ei mõjutanud oluliselt atorvastatiini toimet (AUC suurenes 11%), mis näitab, et sildenafilil ei ole kliiniliselt olulist toimet CYP3A4-le.

Sildenafil (ühekordses 100 mg annuses) ja atsenokumarooli koosmanustamisel koostoimeid ei täheldatud.

Sildenafil (annuses 50 mg) ei võimendanud atsetüülsalitsüülhappe (annuses 150 mg) veritsusaega pikendavat toimet.

Sildenafil (annuses 50 mg) ei võimendanud tervetel vabatahtlikel keskmise maksimaalse vere alkoholisisalduse 80 mg/dl juures alkoholi hüpotensiivset toimet.

Uuringus tervetel vabatahtlikel põhjustas sildenafil plasmataasakaalukontsentratsioonis (80 mg kolm korda ööpäevas) bosentaani (125 mg kaks korda ööpäevas) AUC 50%-lise tõusu.

Täiskasvanud PAH-iga patsientide (said foonravi 62,5...125 mg bosentaaniga kaks korda ööpäevas) uuringu andmetel põhinev populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et bosentaani koosmanustamisel püsiannuses sildenafiliga (20 mg kolm korda ööpäevas) suurenes bosentaani AUC (20% (95% CI: 9,8...30,8)) ja suurenes väiksemas ulatuses kui tervetel vabatahtlikel, kellele manustati lisaks 80 mg sildenafili kolm korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Spetsiifilise koostoime uuringus, milles sildenafil (annuses 100 mg) manustati hüpertensiivsetele patsientidele koos amlodipiiniga, täheldati lamavas asendis süstoolse vererõhu täiendavat langust 8 mmHg võrra. Diastoolse vererõhu vastav täiendav langus lamavas asendis oli 7 mmHg. Need täiendavad süstoolse ja diastoolse vererõhu langused olid samas suurusjärgus kui vererõhu langused, mida täheldati tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ainult sildenafili.

Kolmes ravimite spetsiifilise koostoime uuringus manustati koos alfa-blokaatorit doksasosiini (annustes 4 mg ja 8 mg) ja sildenafili (annustes 25 mg, 50 mg või 100 mg) eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga (BPH) patsientidele, kes olid stabiilsel doksasosiinravigil. Nendes uuringupopulatsioonides olid täiendavad keskmised süstoolse ja diastoolse vererõhu langused lamavas asendis vastavalt 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ning keskmised täiendavad vererõhu langused püsti seistes olid vastavalt 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kui sildenafili ja doksasosiini manustati samaaegselt stabiilsel doksasosiinravigil olevatele patsientidele, teatati mõnikord, et patsientidel esines sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Need teated hõlmasid uimasust ja peapööritust, kuid mitte minestust. Sildenafili manustamine alfa-blokaatorravigil saavatele patsientidele võib mõnedel eelsoodumusega isikutel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

Sildenafil (ühekordses 100 mg annuses) ei mõjutanud HIV proteaasi inhibiitori sakvinaviiri (CYP3A4 substraat/inhibiitor) plasmataasakaalukontsentratsiooni staadiumi farmakokineetikat.

Kooskõlas sildenafili teadaolevate toimetega lämmastikoksiidi/cGMP metabolismiradadele (vt lõik 5.1) on leitud, et sildenafil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet ja seetõttu on sildenafili manustamine koos lämmastikoksiidi doonorite või nitraatidega ükskõik millises vormis vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Riotsiguaat

Prekliinilistest uuringutest ilmnes, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga toimus süsteemse vererõhu lisaangus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonis selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite, sh sildenafili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sildenafilil ei ole kliiniliselt olulist toimet suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (etinüülöstradiol 30 µg ja levonorgestreel 150 µg) plasmakontsentratsioonidele.

Sakubitriili/valsartaani tasakaalukontsentratsiooni saavutanud hüpertensiooni põdevatel patsientidel põhjustas sildenafili üksikannuse manustamine vererõhu oluliselt suurema languse võrreldes ainult sakubitriili/valsartaani manustamisega. Seetõttu tuleb sakubitriili/valsartaaniga ravitavatel patsientidel alustada ravi sildenafiliga ettevaatlikult.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised ja kontratseptsioon meestel ja naistel

Andmete puudumise tõttu Revatio mõju kohta rasedatel naistel, ei soovitata Revatio kasutada rasestuda võivatel naistel juhul kui ei kasutata sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Sildenafilil kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes ei täheldatud otsest ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele ja embrüo/loote arengule. Kuid loomuuringutes on täheldatud toksilisust postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Andmete puudumise tõttu võib Revatio rasedatele manustada vaid äärmisel vajadusel.

Imetamine

Imetavate naistega ei ole läbi viidud piisavaid ja nõuetekohase kontrolliga uuringuid. Ühelt imetavalt naiselt kogutud andmed osutavad sellele, et rinnapiima eritava sildenafili ja selle aktiivse metaboliidi N-desmetüülsildenafilil sisaldus on väga madal. Rinnaga toidetavatel imikutel avalduvaid kõrvalnähte puudutavad kliinilised andmed puuduvad, kuid eeldatavalt ei põhjusta rinnapiimast saadav kogus kõrvaltoimeid. Retsepti väljakirjutajad peavad hoolikalt hindama ema kliinilist vajadust sildenafili järele ja mis tahes võimalikke kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale imikule.

Fertiilsus

Konventsionaalsete fertiilsusuuringute mittekliinilised andmed ei ole näidanud erilist kahjulikku toimet inimesele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Revatio mõjutab mõõdukalt toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Et sildenafiliga läbi viidud kliinilistes uuringutes on täheldatud peeringlust ja nägemishäireid, tuleb patsiente hoiatada, et enne autojuhtimist või masinate kasutamist peavad nad teadma, kuidas Revatio neile mõjub.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Pöördelise tähtsusega platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus Revatio kasutamise kohta pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel randomiseeriti 207 patsienti saama ravi Revatio annustega 20 mg, 40 mg või 80 mg kolm korda ööpäevas ning 70 patsienti randomiseeriti saama

platseebot. Ravi kestis 12 nädalat. Üldine ravi katkestamise määr sildenafiliiga ravitud patsientidel oli sildenafiliili annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 2,9%, 3,0% ja 8,5% võrreldes 2,9%-ga platseeborühmas. Kokku 277 keskses uuringus ravitud patsiendist jätkasid 259 patsienti pikaajalises jätku-uuringus. Uuriti annuseid kuni 80 mg, manustatuna kolm korda ööpäevas (4 korda soovitatav 20 mg annus kolm korda ööpäevas) ja 3 aasta möödudes sai 87% uuringuravi saanud 183 patsiendist Revatio annust 80 mg kolm korda ööpäevas.

Platseeboga kontrollitud uuringus Revatio kasutamise kohta täiendava ravimina intravenoosselt manustatavale epoprostenoolile pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel raviti Revatio (fikseeritud annusega 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt taluvusele) ja epoprostenooliga kokku 134 patsienti ning 131 patsienti said platseebot ja epoprostenooli. Ravi kestis 16 nädalat. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise üldine määr sildenafiliili/epoprostenooliga ravitud patsientidel oli 5,2% ja platseebo/epoprostenooliga ravitud patsientidel 10,7%. Uuteks teatatud kõrvaltoimeteks, mis esinesid sagedamini sildenafiliili/epoprostenooli saavas rühmas, olid okulaarne hüperemeia, nägemise ähmastumine, nina kongestsioon, öine higistamine, seljavalu ja suukuivus. Teadaolevad kõrvaltoimed peavalu, punetus, valud jäsemetes ja turse esinesid suurema sagedusega sildenafiliili/epoprostenooliga ravitud patsientidel võrreldes platseebo/epoprostenooliga ravitud patsientidega. Kõigist patsientidest, kes lõpetasid algse uuringu, jätkas 242 patsienti osalemist pikaajalises jätku-uuringus. Uuringus kasutati sildenafiliili annuses kuni 80 mg kolm korda ööpäevas ja 3 aasta pärast sai 68% uuringuravi saanud 133 patsiendist Revatio annust 80 mg kolm korda ööpäevas.

Kahes platseeboga kontrollitud uuringus olid kõrvaltoimed raskusastmelt tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks ($\geq 10\%$) Revatio kasutamisel võrreldes platseeboga olid peavalu, nahapunetus, düspepsia, kõhulahtisus ja valu jäsemetes.

Sildenafili erinevate annuste toime hindamiseks tehtud uuringus olid ohutusandmed sildenafiliili annuse 20 mg kolm korda ööpäevas (soovitatav annus) puhul ja sildenafiliili annuse 80 mg kolm korda ööpäevas (soovitatavast annusest 4 korda suurem) puhul kooskõlas PAH-iga täiskasvanutel varem tehtud uuringutes täheldatud sildenafiliili ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete loetelu

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mida pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni pöördele tähtsusega uuringus või mõlema platseeboga kontrollitud uuringu ühendatud andmete põhjal täheldati enam kui 1%-l Revatioga ravitud patsientidest (annuses 20, 40 või 80 mg kolm korda ööpäevas) ja mis esinesid sagedamini ($> 1\%$ -line erinevus) Revatiot saanud patsientidel. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa ((väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (esinemissagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete alusel hinnata)). Igas sagedusgrupis on kõrvaltoimed toodud nende raskusastme kahanevas järjekorras.

Turuletulekujärgselt registreeritud kõrvaltoimed on esitatud kursiivkirjas.

Tabel 1. Sildenafiliiga täheldatud kõrvaltoimed platseebokontrolliga uuringutest PAH-iga patsientidel ja turuletulekujärgsest kasutamisest täiskasvanutel

MedDRA organsüsteemi klass (V.14.0)	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	tselluliit, gripp, bronhiit, sinusiit, riniit, gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	vedelikupeetus
Psühhiaatrilised häired	
Sage	unetus, ärevus

MedDRA organsüsteemi klass (V.14.0)	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu
Sage	migreen, treemor, paresteesia, põletustunne, hüpoesteesia
Silma kahjustused	
Sage	reetina verejooks, nägemiskahjustus, nägemise ähmastumine, valguskartus, kromatopsia, tsüanopsia, silma ärritus, okulaarne hüperemia
Aeg-ajalt	vähenenud nägemisteravus, diploopia, ebanormaalsed aistingud silmas
Teadmata sagedus	<i>mittearteriitiline nägemisnärv eesmise osa isheemiline neuropaatia (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION*), võrkkesta vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja defekt*</i>
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	vertiigo
Teadmata sagedus	<i>äkiline kuulmise kaotus*</i>
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	punetus
Teadmata	<i>hüpotensioon</i>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	ninaverejooks, köha, nina kongestsioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, düspepsia
Sage	gastriit, gastroösofageaalne refluks, hemorroidid, kõhupuhitus, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	alopeetsia, erüteem, öine higistamine
Teadmata	<i>lööve</i>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	valu jäsemetes
Sage	müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	peenise veritsus, hematospermia, günekomastia
Teadmata	<i>priapism, suurenenud erektsioon</i>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	püreeksia

*Nendest kõrvaltoimetest on teatatud meeste erektsioonihäirete (MED) raviks sildenafili võtvatel patsientidel.

Lapsed

Revatio platseebokontrollitud uuringus 1...17-aastastel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel raviti kokku 174 patsienti kolm korda päevas kas väikese (10 mg patsientidel kehakaaluga >20 kg; ükski patsient kehakaaluga ≤20 kg väikest annust ei saanud), keskmise (10 mg patsientidel kehakaaluga ≥8...20 kg; 20 mg patsientidel kehakaaluga ≥20...45 kg; 40 mg patsientidel kehakaaluga >45 kg) või suure (20 mg patsientidel kehakaaluga ≥8...20 kg; 40 mg patsientidel kehakaaluga ≥20...45 kg; 80 mg patsientidel kehakaaluga >45 kg) Revatio annusega ning 60 patsienti raviti platseeboga.

Selles laste uuringus täheldatud kõrvaltoimete profiil vastas üldiselt täiskasvanute omale (vt ülaltoodud tabelit). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinesid (sagedusega $\geq 1\%$) Revatioga ravitud patsientidel (kombineeritud annustega) ja sagedusega $>1\%$ platseeboga ravitud patsientidel, olid püreeksia, ülemiste hingamisteede infektsioon (kumbki 11,5%), oksendamine (10,9%), erektsiooni suurenemine (kaasa arvatud spontaansed erektsioonid meessoost isikutel) (9,0%), iiveldus, bronhiit (kumbki 4,6%), farüngiit (4,0%), rinorrea (3,4%) ja pneumoonia, riniit (kumbki 2,9%).

Lühiajalises, platseeboga kontrollitud uuringus ravitud 234 lapsest kaasati 220 uuritavat pikaajalise jätku-uuringusse. Aktiivset sildenafilravi saanud patsiendid jätkasid sama raviskeemiga ja lühiajalises uuringus platseeborühma kuulunud patsiendid määrati randomiseerimise teel sildenafilravile. Lühi- ja pikaajalise kestusega uuringutes teatud kõige sagedasemad kõrvaltoimed sarnanesid üldjoontes lühiajalises uuringus täheldatutele. Kõrvaltoimed, millest teatati 229 sildenafiliga ravitud uuritavast rohkem kui 10%-l (annuste koondrühm, kaasa arvatud 9 patsienti, kes ei jätkanud pikaajalise kestusega uuringus), olid ülemiste hingamisteede infektsioon (31%), peavalu (26%), oksendamine (22%), bronhiit (20%), farüngiit (18%), püreeksia (17%), kõhulahtisus (15%), gripp ja ninaverejooks (mõlemad 12%). Neist kõrvaltoimetest enamiku raskusastet peeti kergeks kuni mõõdukaks.

Rasketest kõrvaltoimetest teatati 94 (41%) patsiendil 229-st sildenafili saavast patsiendist. 94-st patsiendist, kes teatasid rasketest kõrvaltoimetest, 14/55 (25,5%) patsienti kuulusid madala annusega rühma, 35/74 (47,3%) keskmise annusega rühma ja 45/100 (45%) suure annusega rühma. Sildenafili kombineeritud annustega ravitud patsientidel kõige raskemateks kõrvaltoimeteks, mis esinesid sagedusega $\geq 1\%$, olid pneumoonia (7,4%), südamepuudulikkus, pulmonaarhüpertensioon (mõlemad 5,2%), ülemiste hingamisteede infektsioon (3,1%), parema vatsakese kahjustus, gastroenteriit (mõlemad 2,6%), süngoop, bronhiit, bronhopneumoonia, pulmonaarne arteriaalne hüpertensioon (igaüks 2,2%), valu rinnus, hambakaaries (mõlemad 1,7%) ja kardiogeenne šokk, viiruslik gastroenteriit, kuseteede infektsioon (igaüks 1,3%).

Järgmisi raskeid kõrvaltoimeid peeti raviga seotud kõrvaltoimeteks: enterokoliit, krampid, ülilitundlikkus, striidor, hüpoksia, neurosensoorne kurtus ja ventrikulaarne arütmia.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutes vabatahtlikega, mille jooksul manustati ühekordne kuni 800 mg annus, olid kõrvaltoimed samasugused nagu väiksemate annuste puhul, kuid nende esinemissagedus ja raskusaste oli suuremad. Ühekordse annuse 200 mg manustamisel suurenes kõrvaltoimete (peavalu, punetus, peapööritus, düspepsia, ninakongestsioon ja nägemishäired) esinemissagedus.

Üleannustamise korral tuleb rakendada vastavalt vajadusele standardseid üldtoetavaid ravivõtteid. Hemodialüüs ei kiirenda sildenafili kliirensit, sest sildenafil seondub tugevasti plasmavalkudega ja ei eritu uriiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Uroloogilised ained, Erektsoonihäirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: G04BE03

Toimemehhanism

Sildenafil on tsükliilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesteri (PDE5), ensüümi, mis vastutab cGMP lõhustamise eest, tugev ja selektiivne inhibiitor. Peale sugutikorgaskeha esineb see PDE5 ensüüm ka kopsuveresoontes. Seega suurendab sildenafil cGMP kontsentratsiooni kopsuveresoonte silelihasrakkudes, põhjustades vasodilatatsiooni. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel põhjustab see kopsuveresoonte dilatatsiooni ja vähemal määral vasodilatatsiooni süsteemses vereringes.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringutes on näidatud, et sildenafil on selektiivne PDE5 suhtes. Selle toime on tugevam PDE5-le kui teistele tuntud fosfodiesteri suhtes. Selektiivsus PDE5 suhtes on 10 korda suurem kui PDE6 suhtes, mis on seotud fototransduktsiooni protsessiga võrkkestas. Selektiivsus PDE5 suhtes on 80 korda suurem kui PDE1 suhtes ja 700 korda suurem kui PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ja 11 suhtes. Peale selle on sildenafilil enam kui 4000-kordne selektiivsus PDE5 suhtes võrreldes PDE3-ga (cAMP-spetsiifilise fosfodiesteri isovorm, mis on seotud südame kontraktiilsuse kontrollimisega).

Sildenafil põhjustab kerget ja mööduvat süsteemset vererõhu langust, mis enamikel juhtudel ei mõjuta kliinilist seisundit. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist süsteemset hüpertensiooniga patsientidele langes keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk algtaseme suhtes vastavalt 9,4 mmHg ja 9,1 mmHg. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele täheldati väiksemat vererõhku langetavat toimet (nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu langus oli 2 mmHg). Soovitatud annusega 20 mg kolm korda ööpäevas ei täheldatud süstoolse või diastoolse vererõhu langust.

Tervetele vabatahtlikele manustatud ühekordsel suukaudsel sildenafili 100 mg annusel ei olnud kliiniliselt olulist toimet EKG-le. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid EKG-le. Sildenafili ühekordse suukaudse 100 mg annuse hemodünaamiliste toimete uuringus 14 raske pärgarteritõvega (CAD) patsiendil (vähemalt ühe pärgarteri >70% stenoos) langes keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk puhkeolekus vastavalt 7% ja 6% algtaseme suhtes. Keskmine süstoolne vererõhk kopsuarteris langes 9%. Sildenafil ei avaldanud toimet südame minutimahule ja ei halvendanud verevoolu läbi ahenenud pärgarterite.

Mõnedel uuringualustel esines üks tund pärast sildenafili annuse 100 mg manustamist Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testis kergekujulisi ja mööduvaid muutusi värvuste (sinine/roheline) eristamisvõimes, 2 tundi pärast manustamist taolist toimet ei ilmnenud. Värvuste eristamisvõime niisuguse muutuse arvatav mehhanism on ilmselt seotud PDE6 pärssimisega, mis kuulub silma võrkkesta fototransduktsioonis kaskaadi. Sildenafil ei avalda mõju nägemisteravusele ega kontrastitundlikkusele. Väikesemahulises (n=9) platseeboga kontrollitud uuringus talusid patsiendid, kellel oli tegemist dokumenteeritud algava ealise maakula degeneratsiooniga, sildenafili ühekordset annust 100 mg hästi ja neil ei täheldatud olulisi muutusi nägemise kontrollimise testides (nägemisteravus, Amsleri võrgustik, värvuste eristamisvõime, imiteeritud foorituled, Humphrey perimeetria ja fotostress).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Toime pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) täiskasvanud patsientidel

Randomiseeritud topeltpeime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi 278 primaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga, sidekoehaigusega seotud PAH-i ja pärast kaasasündinud südamerikete kirurgilist korrektsiooni tekkinud PAH-iga patsiendil. Patsiendid randomiseeriti ühte neljast järgmisest ravirühmast: platsebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg või sildenafil 80 mg, mida manustati kolm korda ööpäevas. 278 randomiseeritud patsiendist sai 277 vähemalt 1 annuse uuringuravimit. Uuringupopulatsioon koosnes 68 (25%) meessoost ja 209 (75%) naissoost isikust keskmise vanusega 49 aastat (18...81 aastat), kelle algaseme 6-minutilise jalutustesti distants oli 100 ja 450 meetrit (keskmine 344 meetrit). 175 (63%) uuringus osalenud patsiendil diagnoositi primaarne pulmonaalne hüpertensioon, 84 (30%) patsiendil diagnoositi sidekoehaigusega seotud PAH ja 18 (7%) patsiendil diagnoositi pärast kaasasündinud südamerikete kirurgilist korrektsiooni tekkinud PAH. Enamikul

patsientidest oli WHO klassifikatsiooni järgi II (107/277, 39%) või III funktsionaalse klassi (160/277, 58%), mis tähendab 6 minutilist kõndimisdistantsi pikkusega vastavalt 378 meetrit ja 326 meetrit; mõnel patsiendil algtasemel ka I klassi (1/277, 0,4%) või IV klassi (9/277, 3%) PAH. Patsiente, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli <45% või vasaku vatsakese ristikiudude lühenemise määr <0,2, ei uuritud.

Patsientide baasravile, mis hõlmas antikoagulandi, digoksiini, kaltsiumikanali blokaatori, diureetikumide või hapniku kombinatsiooni, lisati sildenafiliil (või platseebo). Prostatsükliini, prostatsükliini analooge ja endoteliinireseptori antagonistide ei lubatud kasutada lisaravina, samuti ei lubatud lisada täiendavalt arginiini. Patsiendid, kellel varasem ravi bosentaaniga ei olnud tulemusi andnud, arvati uuringust välja.

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli 6-minutilise kõndimisdistantsi (*6-minute walk distance*, 6MWD) muutus 12. nädalal algtaseme suhtes. 6MWD statistiliselt olulist pikenedamist täheldati kõigis kolmes sildenafiliilirühmas võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud 6MWD pikenedamised olid sildenafiliilannustega 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 45 meetrit ($p<0,0001$), 46 meetrit ($p<0,0001$) ja 50 meetrit ($p<0,0001$). Sildenafiliilannuste vahel ei olnud olulisi erinevusi. Suuremate annuste kasutamisel täheldati efektiivsuse paranemist patsientidel, kellel lähtetasemel 6MWD läbitud vahemaa oli <325 meetrit (platseebo suhtes korrigeeritud paranemine vastavalt 58 meetrit, 65 meetrit ja 87 meetrit annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas).

WHO funktsionaalse klassifikatsiooni analüüsimisel täheldati 6MWD statistiliselt olulist pikenedamist 20 mg annuse grupis. Klass II ja III puhul platseeboga korrigeeritud pikenedamisi täheldati vastavalt 49 meetrit ($p=0,0007$) ja 45 meetrit ($p=0,0031$).

6MWD pikenedamine ilmnes pärast 4-nädalast ravi ja see püsis 8. ja 12. nädalal. Patsientide alagruppides langesid tulemused üldiselt kokku nii, etioloogia (primaarne ja sidekoehaigusega kaasnev PAH), WHO funktsionaalse klassi, soo, rassi, lokaliseerimise, keskmise PAP ja PVRI osas.

Sildenafiliga ravitud patsientidel saavutati statistiliselt oluline kopsuarteri keskmise vererõhu (mPAP) ja pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse (PVR) langus võrreldes platseeborühmaga. Platseebo suhtes korrigeeritud mPAP raviefekt oli sildenafiliili annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 2,7 mmHg ($p=0,04$), 3,0 mmHg ($p=0,01$) ja 5,1 mmHg ($p<0,0001$). Platseebo suhtes korrigeeritud PVR raviefekt oli sildenafiliili annuste 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas korral vastavalt 178 düüni.sek/cm⁵ ($p=0,0051$), 195 düüni.sek/cm⁵ ($p=0,0017$) ja 320 düüni.sek/cm⁵ ($p<0,0001$). PVR-i vähenemine protsentides (11,2%, 12,9%, 23,3%) pärast sildenafiliili manustamist annuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas 12 nädala jooksul oli proportsionaalselt suurem kui veresoonte süsteemse resistentsuse (SVR) vähenemine (7,2%, 5,9%, 14,4%). Sildenafiliili toime suremusele on teadmata.

12. nädalal täheldati igas sildenafiliili annuse rühmas suuremal osal patsientidest seisundi paranemist vähemalt ühe WHO funktsionaalse klassi võrra (vastavalt 28%, 36% ja 42% patsientidest, kes said sildenafiliili annuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas) kui platseebot saanud patsientidel (7%). Vastavad tõenäosussuhted olid 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) ja 5,75 ($p<0,0001$).

Pikaajalise elulemuse andmed varem mitteravitud populatsioonis

Uuringusse kaasatud patsiendid võisid osaleda pikaajalises avatud jätku- uuringus. 3 aasta pärast sai 87% patsientidest sildenafiliili annuses 80 mg kolm korda ööpäevas. Algses uuringus raviti Revatioga kokku 207 patsienti ja nende pikaajalist elulemust hinnati minimaalselt 3 aasta jooksul. Selles populatsioonis olid 1-, 2- ja 3-aasta elulemuse Kaplan-Meieri hinnangud vastavalt 96%, 91% ja 82%. Uuringu alguses WHO II funktsionaalsesse klassi kuulunud patsientide elulemus oli 1, 2 ja 3 aasta möödudes vastavalt 99%, 91% ja 84% ning WHO III funktsionaalsesse klassi kuulunud patsientidel vastavalt 94%, 90% ja 81%.

Toime PAH-iga täiskasvanud patsientidel (kasutatuna kombinatsioonis epoprostenooliga)

Randomiseeritud topeltprime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi 267 PAH-iga patsiendil, kes said stabiilselt intravenoosselt epoprostenooli. PAH-iga patsiendid hõlmasid primaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (212/267, 79%) ja sidekoehaigusega seotud PAH-iga patsiente (55/267, 21%). Enamik patsiente kuulus enne ravi algust WHO II funktsionaalsesse klassi (68/267, 26%) või III klassi (175/267, 66%), mõned patsiendid kuulusid I klassi (3/267, 1%) või IV klassi (16/267, 6%), mõne patsiendi puhul (5/267, 2%) ei olnud WHO funktsionaalne klass teada. Kasutamisel koos intravenoosse epoprostenooliga randomiseeriti patsiendid platseebo- või sildenafiliirühma (fikseeritud annus 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt taluvusele).

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli 6-minutilise kõndimisdistantsi muutus 16. nädalal algaseme suhtes. 6-minutilise kõndimisdistantsi statistiliselt olulist pikenedamist täheldati sildenafiliirühmas võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud kõndimisdistantsi keskmist pikenedamist 26 meetrit täheldati sildenafiliirühmas (95% CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). Patsientidel, kelle algne käimisdistants oli ≥ 325 meetrit, oli raviefekt 38,4 meetrit sildenafili kasuks; patsientidel, kelle algne käimisdistants oli < 325 , oli raviefekt 2,3 meetrit platseebo kasuks. Primaarse kopsuarteri hüpertensiooniga patsientidel oli raviefekt 31,1 meetrit võrreldes 7,7 meetriga patsientidel, kelle kopsuarteri hüpertensioon oli seotud sidekoehaigusega. Erinevus nende randomiseerimisalarühmade vahel võib olla tekkinud juhuslikult, arvestades nende piiratud valimi suurust.

Sildenafiliga ravitud patsientidel saavutati statistiliselt oluline kopsuarteri keskmise vererõhu (mPAP) langus võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud keskmine raviefekt oli sildenafiliirühmas -3,9 mmHg (95% CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Aeg kliinilise halvenemiseni oli uuringu teisene tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega randomiseerimisest esimese kliinilise halvenemise sündmuseni (surm, kopsutransplantatsioon, ravi alustamine bosentaaniga või seisundi kliiniline halvenemine, mis nõudis epoprostenoolravi muutmist). Ravi sildenafiliga pikendas platseeboga võrreldes oluliselt aega PAH-i kliinilise halvenemiseni ($p=0,0074$). Kliinilise halvenemise sündmuse täheldati 23 haigel platseeborühmas (17,6%) võrrelduna 8 haigega sildenafiliirühmas (6,0%).

Pikaaegse elulemuse andmed epoprostenooli täiendava ravi uuringus

Epoprostenooli täiendava ravi uuringus osalenud patsientidel oli võimalus jätkata pikaaegses avatud jätku-uuringus. 3 aasta pärast sai 68% patsientidest sildenafili annuses 80 mg kolm korda ööpäevas. Esialgses uuringus raviti Revatioga kokku 134 patsienti ja nende pikaaegset elulemust jälgiti minimaalselt 3 aasta vältel. Antud patsientide populatsioonis olid Kaplan-Meieri 1., 2. ja 3. aasta elulemuse hinnangud vastavalt 92%, 81% ja 74%.

Efektiivsus ja ohutus täiskasvanud PAH-iga patsientidel (kombineeritud kasutamisel bosentaaniga)

Randomiseeritud topeltprimedas platseebokontrolliga uuringus osales 103 PAH-iga (WHO FC II ja III) uuritavat, kliiniliselt stabiilset patsienti, keda oli bosentaaniga ravitud vähemalt kolm kuud. PAH-iga patsientide hulka kuulusid primaarse PAH-i ja sidekoehaigusega seotud PAH-iga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti platseebo- või sildenafiliirühma (20 mg kolm korda ööpäevas), kus anti lisaks ka bosentaani (62,5...125 mg kaks korda ööpäevas). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli 6MWD muutus 12. nädalal võrreldes algasemega. Tulemused näitavad, et erinevused 6MWD keskmises muutuses võrreldes algasemega ei olnud 20 mg sildenafili rühma ja platseeborühma vahel olulised vastavalt 13,62 m (95% CI: -3.89 kuni 31.12) ja 14,08 m (95% CI: -1.78 kuni 29.95).

Primaarse PAH-iga ja sidekoehaigusega seotud PAH-iga patsientidel täheldati 6MWD tulemustes erinevusi. Primaarse PAH-iga uuritavatel (67 patsienti) oli keskmine muutus võrreldes algasemega sildenafiliirühmas 26,39 m (95% CI: 10.70 kuni 42.08) ja platseeborühmas vastavalt 11,84 m (95% CI: -8.83 kuni 32.52). Samas oli sidekoehaigusega seotud PAH-iga uuritavatel (36 patsienti) keskmine muutus võrreldes algasemega sildenafiliirühmas -18,32 m (95% CI: -65.66 kuni 29.02) ja platseeborühmas vastavalt 17,50 m (95% CI: -9.41 kuni 44.41).

Kokkuvõttes olid kahe ravirühma (sildenafil koos bosentaaniga vs. ainult bosentaan) kõrvaltoimed üldiselt sarnased ja kooskõlas sildenafili monoterapia teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Toime PAH-iga täiskasvanute suremusele

Viidi läbi uuring sildenafili erineva suurusega annuste toime uurimiseks PAH-iga täiskasvanute suremusele, kuna lastel tehtud kliinilise uuringu pikaajalises jätku-uuringus (vt lõik „Lapsed“ – „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“ – „Pikaajalise jätku-uuringu andmed“) täheldati suremuse riski suurenemist pärast sildenafili suure annuse (kehakaalu järgi arvutatud) võtmist kolm korda ööpäevas võrreldes väiksemaid annuseid võtnud lastega.

Randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus osales 385 PAH-iga täiskasvanut. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 : 1 ühte kolmest annuserühmast (5 mg kolm korda ööpäevas (soovitavast annusest 4 korda väiksem), 20 mg kolm korda ööpäevas (soovitav annus) ja 80 mg kolm korda ööpäevas (soovitavast annusest 4 korda suurem)). Üldiselt ei olnud enamik kõigist uuritavatest varem PAH-i ravi saanud (83,4%). Enamikul uuritavatest oli PAH-i etioloogia idiopaatiline (71,7%). Kõige sagedamini oli uuritavatel WHO III funktsionaalse klassi raskusastmega haigus (57,7%-l uuritavatest). Uuringu alguses olid kõigis kolmes ravirühmas järgmised demograafilised näitajad sarnased: PAH-i ravi varem kasutanute osakaal, PAH-i etioloogia ning ka WHO funktsionaalse klassi kategooriad.

Suremus oli annuse 5 mg kolm korda ööpäevas korral 26,4% (n = 34), annuse 20 mg kolm korda ööpäevas korral 19,5% (n = 25) ja annuse 80 mg kolm korda ööpäevas korral 14,8% (n = 19).

Lapsed

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Kokku 234 patsienti vanuses 1...17 aastat raviti randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises, platseebokontrollitud, paralleelsete rühmadega erinevate annustega uuringus. Osalejate (38% mees- ja 62% naissoost) kehakaal oli 8 kg ja neil esines primaarne pulmonaalne hüpertensioon (PPH) [33%] või pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH) sekundaarselt kaasasündinud südamehaigusele (süsteemne-pulmonaalne šunt 37%, kirurgiliselt opereeritud 30%). Selles uuringus olid 63 patsienti 234-st (27%) alla 7 aasta vanad (sildenafilii väike annus = 2; keskmine annus = 17; suur annus = 28; platseebo = 16) ja 171 patsienti olid 7-aastased või vanemad (sildenafilii väike annus = 40; keskmine annus = 38; suur annus = 49; platseebo = 44). Enamik osalejaid kuulus uuringu algul WHO I funktsionaalsesse klassi (75/234, 32%) või II klassi (120/234, 52%), vähem patsiente kuulus III klassi (35/234, 15%) või IV klassi (1/234, 0,4%); mõnede patsientide (2/234, 1,3%) WHO funktsionaalne klass ei olnud teada.

Patsiendid ei olnud saanud spetsiifilist PAH ravi ning prostatsükliin, prostatsükliini analoogid ja endoteeliini retseptori antagonistid ei olnud uuringus lubatud, samuti ka arginiinilisandid, nitraadid, alfablokaatorid ja tugevad CYP450 inhibiitorid.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli hinnata lastel 16-nädalase kroonilise ravi efektiivsust suukaudse sildenafiliiga, et parandada koormustaluvust, mida hinnati kardiopulmonaalse koormustestiga (CPET) nendel, kes arenguliselt olid võimelised testi sooritama (n=115). Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid hemodünaamika jälgimine, sümptomite hindamine, WHO funktsionaalne klass, foonravi muutus ja elukvaliteedi parandamine.

Osalejad määrati ühte kolmest sildenafili ravirühmast: kolm korda päevas väikese (10 mg), keskmise (10...40 mg) või suure (20...80 mg) Revatio annuse rühma või platseeborühma. Tegelikud rühmas manustatud annused sõltusid kehakaalust (vt lõik 4.8). Osalejate suhtarv, kes said toetavat ravi uuringu alguses (antikoagulandid, digoksiin, kaltsiumikanalite blokaatorid, diureetikumid ja/või hapnik), oli sarnane kombineeritud sildenafili ravirühmas (47,7%) ja platseebo ravirühmas (41,7%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli platseebokorrigeeritud protsentuaalne muutus maksimaalses VO₂-s uuringu algusest kuni 16. nädalani, hinnatuna CPET-ga kombineeritud annuserühmades (tabel 2). Kokku 106 osalejat 234-st (45%) sai hinnata CPET-ga. Need olid lapsed vanuses ≥7 aastat ja arenguliselt võimelised testi sooritama. Lapsed vanuses alla 7 aasta (sildenafilii kombineeritud annus

= 47, platseebo = 16) olid hinnatavad ainult teiseste tulemusnäitajate osas. Maksimaalse tarbitud hapniku mahu (VO₂) väärtused uuringu alguses olid võrreldavad sildenafili ravirühmades (17,37...18,03 ml/kg/min) ja veidi kõrgemad platseebo ravirühmas (20,02 ml/kg/min). Põhianalüüsi tulemused (kombineeritud ravirühmad vs. platseebo) ei olnud statistiliselt olulised (p=0,056) (vt tabel 2). Hinnanguline erinevus keskmise sildenafiliannuse ja platseebo vahel oli 11,33% (95% UI: 1,72 kuni 20,94) (vt tabel 2).

Tabel 2: Maksimaalse VO₂ platseebokorrigeeritud protsentuaalne muutus võrreldes esialgsega aktiivse ravirühma alusel

Ravirühm	Hinnanguline erinevus	95% usaldusintervall
Väike annus (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Keskmine annus (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Suur annus (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Kombineeritud annuserühmad (n=77)	7,71 (p=0,056)	-0,19, 15,60

n=29 platseeborühmas

Hinnangud põhinevad ANCOVA-l koos ühismuutujate esialgse maksimaalse VO₂, etioloogia ja kehakaalu rühma kohandamisega

Täheldati pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse indeksi (PVRI) ja keskmise pulmonaalse arteriaalse rõhu (mPAP) annusega seotud paranemist. Nii sildenafili keskmise kui ka suure annuse rühmad näitasid platseeboga võrreldes PVRI vähenemist vastavalt 18% (95% UI: 2% kuni 32%) ja 27% (95% UI: 14...39%), samas kui väikese annuse rühmas ei esinenud olulist erinevust võrreldes platseeboga (2% erinevus). Sildenafili keskmise ja suure annuse rühmad näitasid platseeboga võrreldes mPAP muutust võrreldes esialgsega vastavalt -3,5 mmHg (95% UI: -8,9, 1,9) ja -7,3 mmHg (95% UI: -12,4, -2,1), samas kui väikese annuse rühmas ei esinenud olulist erinevust võrreldes platseeboga (erinevus 1,6 mmHg). Võrreldes platseeboga täheldati kardialse indeksi paranemist kõigis kolmes sildenafilirühmas: 10%, 4% ja 15% vastavalt väikese, keskmise ning suure annuse rühmas.

Funktsionaalse klassi olulist paranemist võrreldes platseeboga näidati ainult sildenafili suure annuse puhul. Sildenafili väikese, keskmise ja suure annuse rühmade šansside suhted võrreldes platseeboga olid vastavalt 0,6 (95% UI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% UI: 0,75, 6,69) ja 4,52 (95% UI: 1,56, 13,10).

Pikaajalise jätku-uuringu andmed

Lühiajalises, platseeboga kontrollitud uuringus ravitud 234 lapsest kaasati 220 uuritavat pikaajalisse jätku-uuringusse. Lühiajalises uuringus platseeborühma kuulunud patsiendid määrati randomiseerimise teel sildenafilravile; uuritavad, kes kaalusid ≤20 kg, kaasati keskmise või suure annusega rühmadesse (1 : 1) ning uuritavad, kes kaalusid >20 kg, määrati väikse, keskmise või suure annuse rühmadesse (1 : 1 : 1). Sildenafili saanud 229 lapsest kuulusid 55, 74 ja 100 last vastavalt väikse, keskmise ja suure annuse rühmadesse. Lühi- ja pikaajalise kestusega uuringutes varieerus uuringu osalejate ravi kogukestus pimemenetluse algusest 3 kuni 3129 päevani. Sildenafili ravirühmas oli sildenafilravi keskmine kestus 1696 päeva (välja arvatud 5 osalejal, kes said pimemenetlusel platseebot ja keda ei ravitud pikaajalises jätku-uuringus).

Patsientidel kehakaaluga >20 kg uuringu alguses oli elulemuse hinnang Kaplan-Meieri järgi 3. aastal 94%, 93% ja 85% vastavalt väikese, keskmise ning suure annuse rühmas; patsientidel kehakaaluga ≤20 kg uuringu alguses oli elulemuse hinnang 94% ja 93% vastavalt keskmise ning suure annuse rühmas (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Uuringu käigus teatati kokku 42-st surmajuhtumist ravi ajal või elulemuse jälgimise osana. 37 surmajuhtu esines enne andmete jälgimise komitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) otsust titreerida madalamaks sildenafili annuseid, mis põhines ebaproportsionaalsel suremusnäitaja muutusel

sildenafilii annuse suurendamisel. Nendest 37 surmajuhtumist oli surmade arv (%) madala, keskmise ja suure sildenafilii annusega rühmas vastavalt 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), ja 22/100 (22%). Lisaks teatati 5 surmajuhtumist hiljem. Surmapõhjused olid seotud PAH-iga. PAH-iga lastele ei tohi soovitatavatest annustest suuremaid annuseid manustada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksimaalset VO₂ hinnati 1 aasta pärast platseebkontrollitud uuringu algust. Neist sildenafiliiga ravitud osalejaist, kes olid arenguliselt võimelised sooritama CPET-d, ei esinenud 59 osalejal 114-st (52%) mingit maksimaalse VO₂ mahu vähenemist võrreldes sildenafiliravi algusega. Samamoodi olid 191 osalejat 229-st (83%), kes said sildenafili, säilitanud või parandanud oma WHO funktsionaalset klassi 1 aasta pärast tehtud hindamises.

Vastsündinu persisteriv pulmonaalhüpertensioon

Randomiseeritud topeltpimedas kaheharulises paralleelgrupiga platseebkontrolliga kliinilises uuringus osales 59 vastsündinut persisteriva pulmonaalhüpertensiooniga (*persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) või hüpoksilise hingamispuudulikkusega (*hypoxic respiratory failure*, HRF) ja PPHN riskiga, kus hapnikuindeks (*oxygenation index*, OI) on > 15 ja < 60. Esmaseks eesmärgiks oli hinnata intravenoosse (IV) sildenafili efektiivsust ja ohutust lisatuna inhaleeritava lemmastikoksiidile (iNO), võrreldes ainult iNO kasutamisega.

Esmaseks kaastulemusnäitajateks olid ravi ebaõnnestumise määr, määratletud kui PPHN-ile suunatud täiendava ravi vajadus, kehavälise membraanoksügenatsiooni (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) vajadus või surm uuringu ajal; ja iNO-ravi kestus pärast IV uuringuravimiga alustamist patsientidel, kelle ravi õnnestus. Ravi ebaõnnestumise määra erinevus ei olnud kahe ravirühma vahel statistiliselt oluline (vastavalt 27,6 % ja 20,0 % iNO + IV sildenafili rühmas ja iNO + platseeborühmas). Patsientide puhul, kelle ravi ei ebaõnnestunud, oli iNO-ravi keskmine kestus pärast IV uuringuravimi alustamist kahes ravirühmas sama, ligikaudu 4,1 päeva.

Raviga kaasnenud kõrvaltoimetest ja tõsistest kõrvaltoimetest teatati vastavalt 22 (75,9 %) ja 7 (24,1 %) patsiendil iNO + IV sildenafili ravirühmas ning vastavalt 19 (63,3 %) ja 2 (6,7 %) patsiendil iNO + platseeborühmas. Kõige sagedamini teatatud raviga kaasnenud kõrvaltoimeteks olid hüpotensioon (8 [27,6 % patsiendil], hüpokaleemia (7 [24,1 %] patsiendil), aneemia ja ravimite ärajätusündroom (4 [13,8 %] patsiendil) ja bradükardia (3 [10,3 %] patsiendil) iNO + IV sildenafiliravi rühmas ja pneumotooraks (4 [13,3 %] patsiendil), aneemia, tursed, hüperbilirubineemia, C-reaktiivse valgusisalduse tõus ja hüpotensioon (3 [10,0 %] patsiendil) iNO + platseebo ravirühmas (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sildenafilil imendub kiiresti. Maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon saabub suukaudsel manustamisel tühja kõhuga 30...120 minutiga (keskmiselt 60 minutiga). Keskmine absoluutne suukaudne bioaadavus on 41% (vahemikus 25...63%). Pärast sildenafili suukaudset manustamist kolm korda ööpäevas suurenevad AUC ja C_{max} annustevahemikus 20...40 mg proportsionaalselt annusega. Pärast suukaudse annuse 80 mg kolm korda päevas manustamist täheldati sildenafili plasmakontsentratsiooni suurenemist enam kui annusega proportsionaalselt. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli sildenafili bioaadavus pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas suukaudset manustamist keskmiselt 43% (90% usaldusintervalli puhul 27...60%) suurem võrreldes väiksemate annustega.

Kui sildenafili võetakse koos toiduga, väheneb imendumiskiirus: T_{max}-i saabumise aeg hilineb keskmiselt 60 minutit ja C_{max} väheneb keskmiselt 29%, kuid imendumismäär see oluliselt ei mõjutanud (AUC vähenes 11%).

Jaotumine

Sildenafilii keskmine jaotusruumala (V_{ss}) tasakaalukontsentratsiooni staadiumis on 105 l, mis viitab jaotumisele kudedesse. Pärast sildenafili annuse 20 mg kolm korda päevas suukaudset manustamist on sildenafili keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon tasakaalustaadiumis ligikaudu

113 ng/ml. Sildenafil ja selle peamine veres ringlev *N*-desmetüülmetaboliit on ligikaudu 96% ulatuses seondunud plasmavalkudega. Seondumine plasmavalkudega ei sõltu ravimi üldkontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Sildenafil metaboliseeritakse peamiselt maksa mikrosomaalsete isoensüümide CYP3A4 (peamine rada) ja CYP2C9 (vähemtähtis rada) kaudu. Peamine veres ringlev metaboliit tekib sildenafili *N*-desmetüülimise teel. Sellel metaboliidil on selektiivsuse profiil fosfodiesterasaaside suhtes samasugune kui sildenafilil ja toime PDE5-le *in vitro* ligikaudu 50% võrra nõrgem kui sildenafilil. *N*-desmetüülmetaboliit metaboliseerub omakorda terminaalsete poolväärtusajaga ligikaudu 4 tundi. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel on *N*-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 72% sildenafili omast, pärast 20 mg manustamist kolm korda ööpäevas (36% sellest langeb sildenafili farmakoloogilise toime arvele). Edasine toime efektiivsusele on teadmata.

Eritumine

Sildenafil kogukeha kliirens on 41 l/h, mis annab terminaalsete poolväärtusajaks 3...5 tundi. Nii suukaudse kui ka intravenoosse manustamise järgselt eritub sildenafil peamiselt metaboliitidena väljaheitega (ligikaudu 80% manustatud suukaudsest annusest) ja vähemal määral uriiniga (ligikaudu 13% manustatud suukaudsest annusest).

Farmakokineetika erinevates patsiendigruppides

Eakad

Tervetel eakatel (65-aastased või vanemad) vabatahtlikel täheldati sildenafili kliirensi vähenemist, mille väljenduseks oli sildenafili ja selle aktiivse *N*-desmetüülmetaboliidi ligikaudu 90% võrra suurem plasmakontsentratsioon kui noorematel (18...45-aastased) tervetel vabatahtlikel. Tingituna verevalkudega seondumise ealistest iseärasustest oli vastava vaba sildenafili plasmakontsentratsiooni tõus ligikaudu 40%.

Neerupuudulikkus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) vabatahtlikel ei täheldatud sildenafili ühekordse suukaudse annuse 50 mg manustamisel muutusi selle farmakokineetikas. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) vabatahtlikel vähenes sildenafili kliirens, mille tulemuseks oli AUC ja C_{max} -i keskmine suurenemine vastavalt 100% ja 88% võrreldes sama vanade normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikega. Peale selle suurenesid raske neerukahjustusega isikute *N*-desmetüülmetaboliidi AUC ja C_{max} -i väärtused vastavalt 200% ja 79% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Maksapuudulikkus

Kerge ja mõõduka maksatsirroosiga vabatahtlikel (Child-Pugh' klass A ja B) vähenes sildenafili kliirens, mille tulemusena suurenes AUC (85%) ja C_{max} (47%) võrreldes sama vanade maksakahjustuseta vabatahtlikega. Peale selle suurenesid tsirroosiga isikutel *N*-desmetüülmetaboliidi AUC ja C_{max} -i väärtused vastavalt 154% ja 87% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Sildenafili farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Populatsiooni farmakokineetika

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli uuritud annustevahemikus 20...80 mg kolm korda ööpäevas keskmine plasmakontsentratsioon tasakaalustaadiumis 20...50% suurem võrreldes tervete vabatahtlikega. C_{min} kahekordistus võrreldes tervete vabatahtlikega. Mõlemad leiud näitavad pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel sildenafili väiksemat kliirensit ja/või suuremat suukaudset biosaadavust võrreldes tervete vabatahtlikega.

Lapsed

Laste kliinilistes uuringutes osalenud patsientide farmakokineetilise profiili analüüsis on näidatud, et kehakaal ennustab hästi ravimi ekspositsiooni lastel. Sildenafili plasmakontsentratsiooni poolväärtusaja väärtused olid vahemikus 4,2...4,4 tundi kehakaalu vahemiku 10...70 kg puhul ega näidanud mingeid erinevusi, mis oleksid kliiniliselt olulised. C_{max} oli pärast suukaudset manustatud

üksikut 20 mg sildenafili annust 49, 104 ja 165 ng/ml vastavalt 70, 20 ning 10 kg kaalunud patsientidel. C_{max} oli pärast suukaudselt manustatud üksikut 10 mg sildenafili annust 24, 53 ja 85 ng/ml vastavalt 70, 20 ning 10 kg kaalunud patsientidel. T_{max} oli ligikaudu 1 tund ja peaaegu sõltumatu kehakaalust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised ohutusandmed, mis on saadud konventsionaalsetest ohutusfarmakoloogia, korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse potentsiaali, reproduktsiooni toksilisuse ning arengu uuringutest, ei näita erilist ohtu inimesele.

Rottide järglastel, kes pre- ja postnataalselt said sildenafili 60 mg/kg, täheldati pesakonna suuruse vähenemist, järglaste väiksemat kehamassi 1. päeval ja 4-päevase elulemuse vähenemist eksponeerituse juures, mis oli ligikaudu 50 korda suurem kui oletatav eksponeeritus inimesel annusega 20 mg kolm korda ööpäevas. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid sellise eksponeerituse juures, mida loeti inimese maksimaalsest eksponeeritusest palju suuremaks, mis näitab selle vähest tähtsust kliinilisel kasutamisel.

Katseloomadel ei täheldatud kliinilise kasutamise suhtes võimaliku tähtsusega kõrvaltoimeid kliiniliselt olulise ekspositsioonitaseme juures.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suukaudse suspensiooni pulber:

Sorbitool (E 420)

Veevaba sidrunhape

Sukraloos

Naatriumtsitraat (E 331)

Ksantaankumm

Titaandioksiid (E 171)

Naatriumbensoaat (E 211)

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Viinamarja maitseaine:

Maltodekstriin

Viinamarjamahla kontsentraat

Kummiaraabik

Ananassimahla kontsentraat

Veevaba sidrunhape

Looduslik lõhnaaine

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suukaudne suspensioon stabiilne 30 päeva vältel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Pulber

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Suukaudne suspensioon

Hoida temperatuuril kuni 30°C või külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks 125 ml kollasest klaasist pudel (polüpropüleenist keeratava korgiga) sisaldab 32,27 g suukaudse suspensiooni pulbrit.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab pudel 112 milliliitrit suukaudset suspensiooni, millest 90 ml on mõeldud annustamiseks ja manustamiseks.

Pakendi suurus: 1 pudel

Iga pakend sisaldab ka polüpropüleenist mõõtetopsi (mõõtejoontega 30 ml jaoks), polüpropüleenist suukaudse annustamise süstalt (3 ml) koos HDPE-st kolbi ja LDPE-st pudelisse surutava adapteriga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

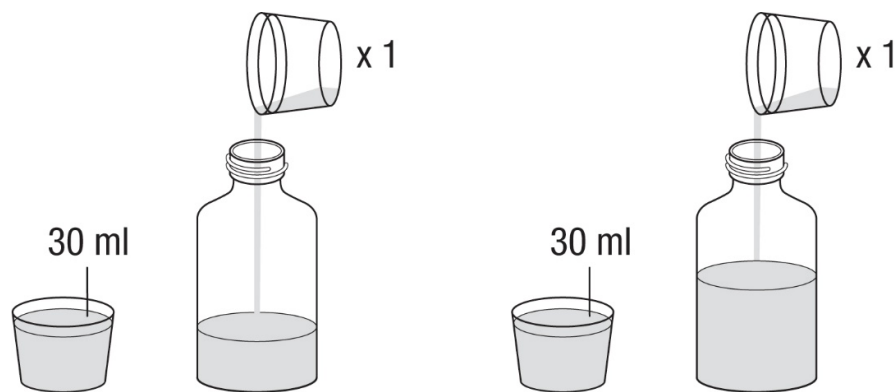
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Soovitavalt muudab apteeker Revatio suukaudse suspensiooni enne patsiendile väljastamist manustamiskõlblikuks.

Valmistamisjuhised

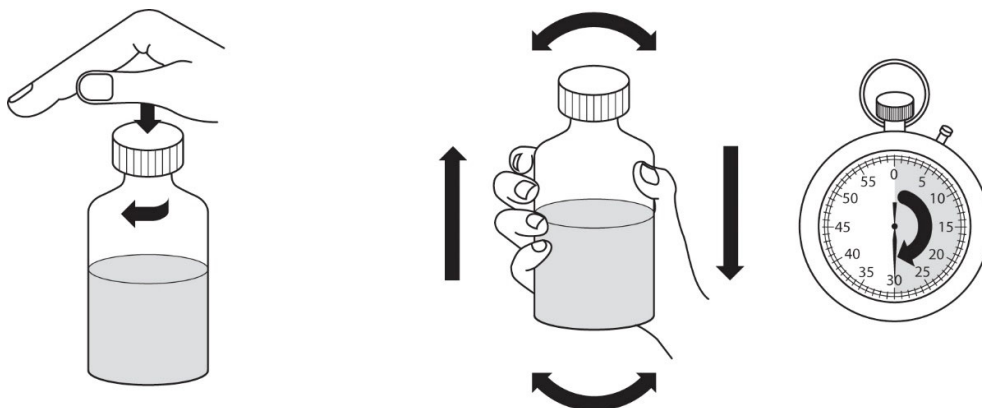
Märkus: Pudeli sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 90 ml (3 x 30 ml) veega sõltumata manustatavast annusest.

1. Koputage sõrmega pudelile, et pulber pudeli seinte küljest lahti tuleks.
2. Eemaldage kork.
3. Võtke mõõtetopsi (sisaldub karbis) 30 ml vett, täites mõõtetopsi kuni mõõtejooneni, ja valage vesi pudelisse. Mõõtke mõõtetopsi abil veel 30 ml vett ja lisage see pudelisse (joonis 1).



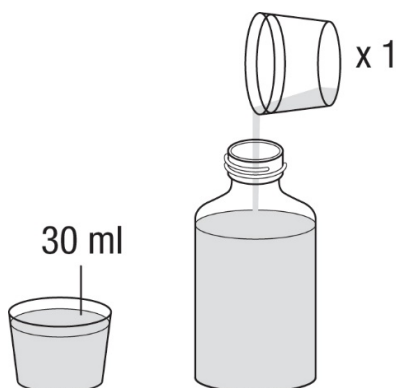
joonis 1

4. Keerake kork pudelile ja raputage pudelit tugevasti vähemalt 30 sekundit (joonis 2).



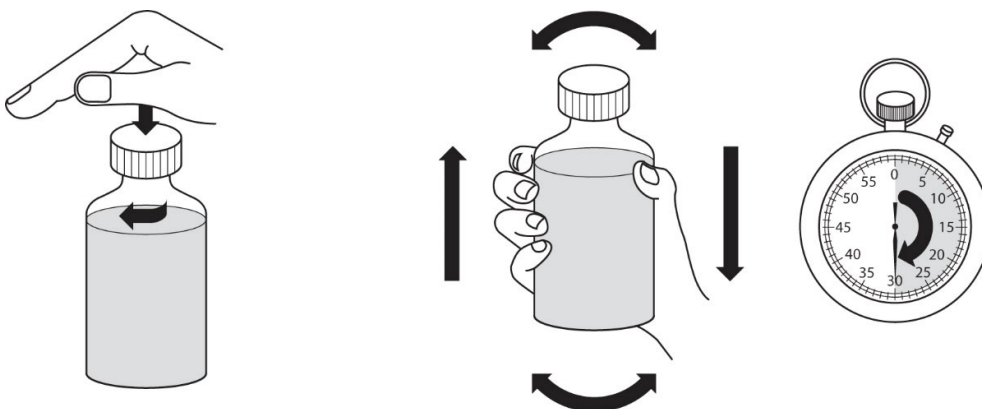
joonis 2

5. Eemaldage kork.
6. Mõõtke mõõtetopsi abil veel 30 ml vett ja lisage see pudelisse. Manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb alati lisada 90 ml (3 x 30 ml) vett, sõltumata manustatavast annusest (joonis 3).



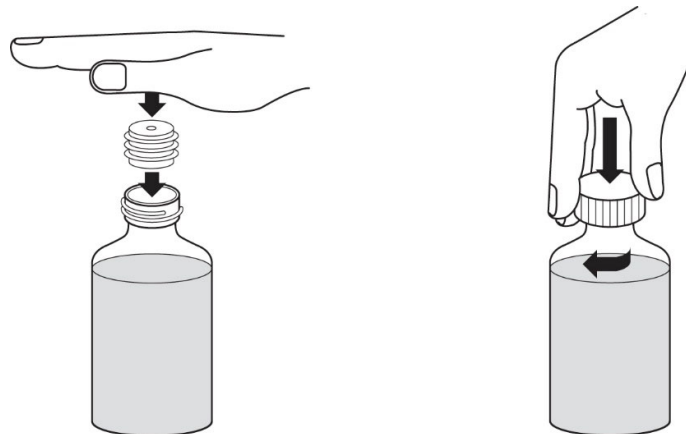
joonis 3

7. Keerake kork pudelile ja raputage pudelit tugevasti vähemalt 30 sekundit (joonis 4).



joonis 4

8. Eemaldage kork.
9. Suruge pudeli adapter pudeli kaelale (nagu näidatud joonisel 5). Adapter on mõeldud suukaudse annustamise süstla täitmiseks ravimiga otse pudelist. Keerake kork pudelile.

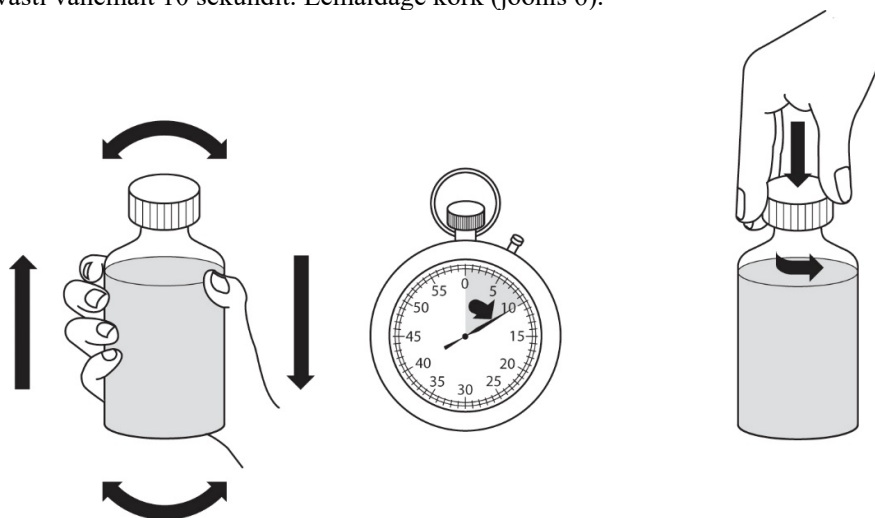


joonis 5

10. Pulbri manustamiskõlblikuks muutmisel tekib valge viinamarjamaitseline suukaudne suspensioon. Kirjutage manustamiskõlblikuks muudetud suukaudse suspensiooni pudeli etiketile kõlblikusaeg (manustamiskõlblikuks muudetud suukaudne suspensioon säilib 30 päeva alates manustamiskõlblikuks muutmise päevast). Kasutamata suukaudne suspensioon tuleb hävitada või tagastada apteekrile pärast kõlblikusaja lõppkuupäeva.

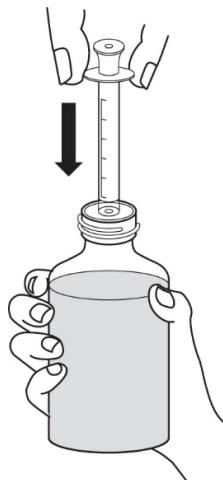
Kasutamisyhised

1. Raputage enne ravimi võtmist manustamiskõlblikuks muudetud suukaudse suspensiooni pudelit tugevasti vähemalt 10 sekundit. Eemaldage kork (joonis 6).



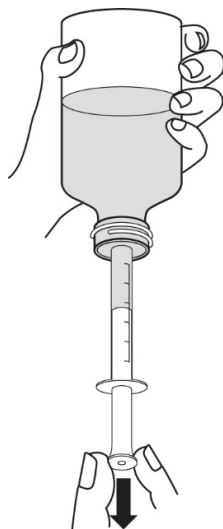
joonis 6

2. Kui pudel on tasasel pinnal püsti, siis torgake suukaudse annustamise süstla otsik adapterisse (joonis 7).



joonis 7

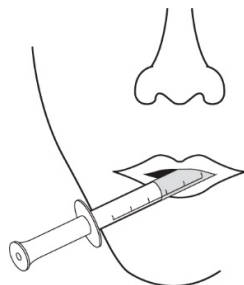
3. Keerake pudel tagurpidi, hoides suukaudse annustamise süstalt paigal. Tõmmake suukaudse annustamise süstla kolbi aeglaselt tagasi kuni vajaliku mõõdemärgini, mis tähistab teie annust (väljatõmmatud 1 ml vastab 10 mg ravimi annusele, väljatõmmatud 2 ml vastab 20 mg annusele). Annuse täpseks mõõtmiseks peab kolvi ülaserov olema kohakuti vastava mõõdemärgiga suukaudse annustamise süstlal (joonis 8).



joonis 8

4. Kui on näha suuri mulle, siis suruge kolbi aeglaselt tagasi süstlasse. See surub ravimi tagasi pudelisse. Korrake uuesti 3. sammu.
5. Keerake pudel õigetpidi, hoides suukaudse annustamise süstalt paigal. Eemaldage suukaudne annustamise süstal pudelilt.

6. Pange suukaudse annustamise süstla otsik suhu. Suunake suukaudse annustamise süstla otsik põse poole. Suruge kolb AEGLASELT suukaudse annustamise süstlasse. Ärge suruge ravimit kiiresti süstlast välja. Kui ravimit antakse lapsele, siis veenduge enne ravimi manustamist, et laps istub või et last hoitakse paigal püstiasendis (joonis 9).



joonis 9

7. Keerake kork pudelile peale, jättes adapter kohale. Loputage suukaudse annustamise süstalt allpool antud juhiste järgi.

Süstla puhastamine ja hoidmine:

1. Süstalt tuleb pesta pärast iga annuse manustamist. Tõmmake kolb süstlast välja ja peske mõlemad osad veega puhtaks.
2. Kuivatage mõlemad osad. Vajutage kolb tagasi süstlasse. Hoidke seda puhtas kindlas kohas koos ravimiga.

Manustamiskõlblikuks muudetud suukaudset suspensiooni tohib manustada ainult igas pakendis leiduva suukaudse annustamise süstlaga. Täpsemate kasutusjuhiste saamiseks lugege patsiendi infolehte.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/05/318/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. oktoober 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. september 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

20 mg õhukese polümeerikattega tabletid, 0,8 mg/ml süstelahus ja 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber

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

20 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungari

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND/PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revatio 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sildenafilfiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 20 mg sildenafili (tsitraatsoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 õhukese polümeerikattega tabletti.
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.
300 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

revatio 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER

SISEPAKEND/BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revatio 20 mg tabletid
sildenafil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Upjohn

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revatio 0,8 mg/ml süstelahus
sildenafil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,8 mg sildenafili (tsitraadina). Iga 20 ml viaal sisaldab 12,5 ml (10 mg sildenafili tsitraati).

3. ABIAINED

Sisaldab glükoosi ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal 10 mg/12,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/318/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revatio 0,8 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revatio 0,8 mg/ml süstelahus
sildenafil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,8 mg sildenafili (tsitraadina). Iga 20 ml viaal sisaldab 12,5 ml (10 mg sildenafilitsitraati).

3. ABIAINED

Sisaldab glükoosi ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal 10 mg/12,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/318/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND/PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revatio 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber
sildenafilfiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks pudel 1,12 g sildenafili (tsitraadina) ja lõplik kogus pudelis on 112 ml.
Üks milliliiter manustamiskõlblikku suspensiooni sisaldab 10 mg sildenafili (tsitraadina).

3. ABIAINED

Teised koostisosad on muu hulgas sorbitool (E 420) ja naatriumbensoaat (E 211).
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber

1 pudel

1 pudelisse surutav adapter, 1 mõõtetops ja 1 suukaudse annustamise süstal.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne võtmist raputage hoolikalt pudelit.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Valmistamisjuhised:

Koputage sõrmega pudelile, et pulber pudeli seinte küljest lahti tuleks ja eemaldage kork.

Lisage **kokku** 90 ml vett (3 x 30 ml) **järgides rangelt pakendi infolehte**, kindlustamaks, et pudelit on raputatud jõuliselt peale 60 ml ja ülejäänud 30 ml lisamist. Eemaldage uuesti kork, suruge pudeli adapter pudeli kaelale. Märkus: Säilib 30 päeva alates manustamiskõlblikuks muutmise päevast.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pulber: Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: Hoida temperatuuril kuni 30°C või külmkapis (2°C...8°C).
Mitte hoida sügavkülmas. Hävitage kogu ülejäänud suukaudne suspensioon 30 päeva peale manustamiskõlblikuks muutmist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/318/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revatio 10 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revatio 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber
sildenafil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks pudel 1,12 g sildenafili (tsitraadina) ja lõplik kogus pudelis on 112 ml.
Iga milliliiter manustamiskõlblikku suspensiooni sisaldab 10 mg sildenafili (tsitraadina).

3. ABIAINED

Teised koostisosad on muu hulgas sorbitool (E 420) ja naatriumbensoat (E 211).
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne võtmist raputage hoolikalt pudelit.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Valmistamisjuhised:

Koputage sõrmega pudelile, et pulber pudeli seinte küljest lahti tuleks ja eemaldage kork.
Lisage **kokku** 90 ml vett (3 x 30 ml) **järgides rangelt pakendi infolehte**, kindlustamaks, et pudelit on raputatud jõuliselt peale 60 ml ja ülejäänud 30 ml lisamist. Eemaldage uuesti kork, suruge pudeli adapter pudeli kaelale. Märkus: Säilib 30 päeva alates manustamiskõlblikuks muutmise päevast.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pulber: Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: Hoida temperatuuril kuni 30°C või külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas. Hävitage kogu ülejäänud suukaudne suspensioon 30 päeva peale manustamiskõlblikuks muutmist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI VÕI MÜÜGILOA HOIDJA LOGO

Upjohn

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/318/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Revatio 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid sildenafil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Revatio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Revatio võtmist
3. Kuidas Revatiot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Revatiot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Revatio ja milleks seda kasutatakse

Revatio sisaldab toimeainena sildenafili, mis kuulub ravimirühma, mida nimetatakse 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitoriteks.

Revatio langetab vererõhku kopsudes, laiendades seal olevaid veresooni.

Revatiot kasutatakse kopsuveresoontes kõrge vererõhu raviks (kopsu pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon) täiskasvanutel ning 1 kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel.

2. Mida on vaja teada enne Revatio võtmist

Revatiot ei tohi võtta

- kui olete toimeaine (sildenafil) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate nitraate või lämmastikoksiidi sisaldavaid ravimeid nagu amüülnitrit. Neid ravimeid antakse sageli rinnavalgu (või stenokardia) leevendamiseks. Revatio võib võimendada nende ravimite toimet üsna tugevasti. Öelge oma arstile, kui võtate ükskõik millist nendest ravimitest. Kui te ei ole kindel, küsige nõu arsti või apteekri käest.
- kui te võtate riotsiguaati. Seda ravimit kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus) ja kroonilise tromboemboolilise pulmonaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus trombi järgselt) ravimiseks. On täheldatud, et PDE5 inhibiitorid, sh Revatio, tõstavad selle ravimi hüpotensiivset toimet. Kui te võtate riotsiguaati või te ei ole selles kindel, rääkige sellest oma arstile.
- kui teil on hiljuti olnud insult, südameatakk või kui teil on raske maksahaigus või väga madal vererõhk (<90/50 mmHg).
- kui te võtate seennakkuste raviks kasutatavaid ravimeid, nagu ketokonasool või itrakonasool või ritonaviiri sisaldavaid ravimeid (HIV puhul).
- kui teil on kunagi esinenud nägemiskaotus silmanärvi verevarustuse probleemi tõttu, mida nimetatakse mitteameritiiliseks eesmiseks isheemiliseks optiliseks neuropaatiaks (NAION).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Revatio võtmist pidage nõu oma arstiga kui teil:

- on haigus põhjustatud pigem sulustunud või kitsastest kopsuveenidest kui sulustunud või kitsastest arteritest.
- on tõsiseid probleeme südamega.
- on probleeme verd pumpavate südame kambritega.
- on kõrge vererõhk kopsude veresoontes.
- on madal vererõhk puhkeseisundis.
- on suure hulga kehavedelike kaotus (dehüdratsioon), mis võib tekkida siis, kui te higistate palju või ei joo piisavalt vedelikku. See võib juhtuda, kui olete haige ja teil esineb palavik, oksendamine või kõhulahtisus.
- on harvaesinev pärilik silmahaigus (pigmentoosne retiniit).
- on vere punaliblede anormaalsus (sirprakuline aneemia), vererakkude vähk (leukeemia), luuüdivähk (hulgimüeloom) või ükskõik milline peenise deformatsioon või haigus.
- on praegu maohaavand, veritsushaigus (nagu hemofiilia) või probleeme ninaverejooksuga.
- kui te võtate erektsioonihäirete raviks kasutatavaid ravimeid.

Meeste erektsioonihäirete ravis kasutatavate PDE5 inhibiitorite, näiteks sildenafili, kasutamisel on esinenud teadmata sagedusega järgnevad nägemisega seotud kõrvalnähud: ühe või mõlema silma nägemise osaline, äkiline, ajutine või püsiv halvenemine või nägemise kaotus.

Kui te kaotate äkki nägemise või see halveneb, **lõpetage Revatio võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole** (vt ka lõik 4).

Teatatud on kestvatest ja mõnikord valulikest erektsioonidest meestel pärast sildenafili võtmist. Kui teie erektsioon kestab üle 4 tunni, **lõpetage Revatio võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole** (vt ka lõik 4).

Kasutamine neeru-ja maksaprobleemidega patsientidel

Kui teil esineb probleeme neerude või maksaga, peate seda oma arstile ütleva, sest võib osutada vajalikuks teie ravimi annust kohandada.

Lapsed

Revatiot ei tohi anda alla 1-aastastele lastele.

Muud ravimid ja Revatio

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid.

- Ravimid, mis sisaldavad nitriteid või lämmastikoksiidi allikaid, näiteks amüülnitrit. Neid ravimeid kasutatakse sageli stenokardia või rinnavalule leevendamiseks (vt lõik 2. Mida on vaja teada enne Revatio võtmist).
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te juba võtate riotsiguaati.
- Kopsuhüpertensiooni ravimid (nt bosentaan, iloprost).
- Ravimid, mis sisaldavad naistepuna (taimne ravim), rifampitsiini (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks), karbamasepiini, fenütoiini ja fenobarbitaali (kasutatakse muuhulgas epilepsia raviks).
- Verd vedeldavad ravimid (nt varfariin), kuigi need ei põhjustanud kõrvaltoimeid.
- Ravimid, mis sisaldavad erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini (need on antibiootikumid, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete nakkuste raviks), sakvinaaviiri (HIV raviks) või nefasodooni (depressiooni raviks), sest teie annus võib vajada kohandamist.
- Kõrge vererõhu või eesnäärme raviks kasutatavad α -adrenoblokaatorid (nt doksasosiin), kuna nende kahe ravimi samaaegne kasutamine võib põhjustada vererõhu languse sümptomeid (nt uimasus, peapööritus).
- Südamepuudulikkuse raviks kasutatavad sakubitriliil/valsartaani sisaldavad ravimid.

Revatio koos toidu ja joogiga

Te ei tohi juua greipfruudimahla Revatio ravi ajal.

Rasedus ja imetamine

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Revatiot võib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel.

Ravimit Revatio ei tohi anda fertiilses eas naistele, kui ei kasutata sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Revatio eritub teie rinnapiima väga väikeses koguses, mis eeldatavalt ei ole teie lapsele kahjulik.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Revatio võib põhjustada uimasust ja nägemishäireid. Te peate olema teadlik, kuidas reageerite ravimile, enne kui hakkate autot juhtima või masinatega töötama.

Revatio sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Revatio sisaldab naatriumi

Revatio 20 mg sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Revatiot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanute tavaline annus on 20 mg kolm korda ööpäevas (manustatuna 6...8-tunniste intervallidega), mis võetakse koos toiduga või ilma.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Lastele ja noorukitele vanuses 1...17 aastat on soovitatav annus patsientidel kehakaaluga ≤ 20 kg 10 mg kolm korda ööpäevas ja patsientidele kehakaaluga >20 kg 20 mg kolm korda ööpäevas, mis võetakse koos toiduga või ilma. Suuremaid annuseid ei tohi lastele manustada. Seda ravimit peab kasutama ainult juhul, kui on vajalik manustada 20 mg annust kolm korda ööpäevas. Teised ravimvormid võivad olla sobilikumad manustamiseks patsientidele ≤ 20 kg ja teistele noorematele patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Kui te võtate Revatiot rohkem, kui ette nähtud

Te ei tohi võtta rohkem ravimit, kui arst on teile määranud.

Kui võtate rohkem ravimit, kui teile on määratud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Ettenähtust suurema Revatio annuse võtmine võib suurendada teadaolevate kõrvaltoimete riski.

Kui te unustate Revatiot võtta

Kui unustate Revatiot võtta, võtke annus niipea, kui see teile meenub, seejärel jätkake ravimi võtmist tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui olete unustanud tableti võtmata.

Kui te lõpetate Revatio võtmise

Revatio-ravi äkiline lõpetamine võib põhjustada teie haigussümptomite halvenemist. Ärge lõpetage Revatio võtmist, kui arst ei ole teile seda öelnud. Teie arst võib käskida teil annust vähendada iga paari päeva tagant enne ravi täielikku lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Revatio võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekib mõni järgnev kõrvaltoime (vt ka lõik 2):

- kui teil tekib järsk nägemise halvenemine või nägemise kaotus (esinemissagedus teadmata)
- kui teil on erektsioon, mis kestab järjest üle 4 tunni. Sildenafilivi võtmise järel on meestel täheldatud kestva ja mõnikord valulikke erektsiooni (esinemissagedus teadmata).

Täiskasvanud

Väga sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10-st) olid: peavalu, näopunetus, seedehäired, kõhulahtisus ja valu kätes ja jalgades.

Sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st) olid: nahaalune nakkus, gripitaolised sümptomid, nina kõrvalkoobaste põletik, vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), vedelikupeetus, uinumisraskused, ärevus, migreen, värisemine, torkimis ja -pakitsustunne jäsemetes, põletustunne, naha tundlikkuse vähenemine, võrkkesta verejooks, nägemishäired, nägemise ähmastumine ja valgustundlikkus, värvinägemise nõrkus, silmaärritus, verd täis valgunud silmad/punased silmad, peapööritus, bronhiit, ninaverejooks, tilkuv nina, kõha, kinnine nina, maopõletik, gastroenteriit, kõrvetised, päraku veenikomud, kõhuvenitus gaasidest, suukuivus, juustekadu, nahapunetus, öine higistamine, lihasvalu, seljavalu ja kehatemperatuuri tõus.

Aeg-ajalt esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st) olid: nägemiseravuse langus, kahelinägemine, ebamugavustunne silmas, peenise veritsus, veri spermas ja/või uriinis ning meestel rinnanäärmete suurenemine.

Teadmata sagedusena (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) on samuti teatatud nahalööbest, kuulmise äkilisest halvenemisest või kuulmise kaotusest ja vererõhu langusest.

Lapsed ja noorukid

Järgmistest rasketest kõrvaltoimetest on teatatud sageli (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st): kopsupõletik, südamepuudulikkus, parema vatsakese kahjustus, südamega seotud šokk, kõrge vererõhk kopsudes, valu rinnus, minestus, hingamisteede infektsioon, bronhiit, viiruslik infektsioon kõhus ja sooltes, kuseteede infektsioonid ja hambaaugud.

Järgmisi raskeid kõrvaltoimeid peeti raviga seotud kõrvaltoimeteks ja neist on teatatud aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st): allergiline reaktsioon (nagu nahalööve, näo, huulte ja keele paistetuse, vilistav hingamine, hingamis- või neelamisraskus), krambid, ebaregulaarne südamerütm, kuulmise halvenemine, hingeldus, seedetrakti põletik, hingeldus katkendliku õhuvoolu tõttu.

Väga sageli teatatud kõrvaltoimeteks (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10-st) olid: peavalu, oksendamine, neelupõletik, palavik, kõhulahtisus, gripp ja ninaverejooks.

Sageli teatatud kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st) olid: iiveldus, suurenenud erektsioonid, kopsupõletik ja nohu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Revatiot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Revatio sisaldab

- Toimeaine on sildenafiliil. Iga tablett sisaldab 20 mg sildenafiliili (tsitraatsoolana).
- Abiained on:
Tabletisüdamik: mikrokristalliline tselluloos, veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, naatriumkroskarmelloos (vt lõik 2 „Revatio sisaldab naatriumi“), magneesiumstearaat.
Kilekate: hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Revatio sisaldab laktoosi“), glütserooltriatsetaat.

Kuidas Revatio välja näeb ja pakendi sisu

Revatio õhukese polümeerikattega tabletid on valged ümmarguse kujuga tabletid. Tablettide ühel küljel on tähistus „VLE” ja teisel „RVT 20”. Tabletid on blistrites, mis sisaldavad 90 tabletti, 90 x1 tabletti perforeeritud blistrites üksikannustena ja blistrites, mis sisaldavad 300 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Tel: (+356) 21 220 174

Nederland

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

Norge

Viatriis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Viatriis Healthcare Lda.
Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Revatio 0,8 mg/ml süstelahus sildenafil

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Revatio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Revatio kasutamist
3. Kuidas Revatiot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Revatiot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Revatio ja milleks seda kasutatakse

Revatio sisaldab toimeainena sildenafili, mis kuulub ravimirühma, mida nimetatakse 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitoriteks.

Revatio langetab vererõhku kopsudes, laiendades seal olevaid veresooni.

Revatiot kasutatakse kopsuveresoontes kõrge vererõhu raviks (kopsu arteriaalne hüpertensioon).

Revatio süstelahus on alternatiivne Revatio ravimvorm patsientide jaoks, kes ei saa ajutiselt Revatio tablette võtta.

2. Mida on vaja teada enne Revatio kasutamist

Revatiot ei tohi kasutada

- kui olete toimeaine (sildenafil) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate nitraate või lämmastikoksiidi sisaldavaid ravimeid nagu amüülnitrit. Neid ravimeid antakse sageli rinnavalgu (või stenokardia) leevendamiseks. Revatio võib võimendada nende ravimite toimet üsna tugevasti. Öelge oma arstile, kui võtate ükskõik millist nendest ravimitest. Kui te ei ole kindel, küsige nõu arsti või apteekri käest.
- kui te võtate riotsiguaati. Seda ravimit kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus) ja kroonilise trombemboolilise pulmonaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus trombi järgselt) ravimiseks. On täheldatud, et PDE5 inhibiitorid, sh Revatio, tõstavad selle ravimi hüpotensiivset toimet. Kui te võtate riotsiguaati või te ei ole selles kindel, rääkige sellest oma arstile.
- kui teil on hiljuti olnud insult, südameatakk või kui teil on raske maksahaigus või väga madal vererõhk (<90/50 mmHg).
- kui te võtate seennakkuste raviks kasutatavaid ravimeid, nagu ketokonasool või itrakonasool või ritonaviiri sisaldavaid ravimeid (HIV puhul).

- kui teil on kunagi esinenud nägemiskaotus silmanärvi verevarustuse probleemi tõttu, mida nimetatakse mittearteriitiliseks eesmiseks isheemiliseks optiliseks neuropaatiaks (NAION).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Revatio kasutamist pidage nõu oma arstiga kui teil:

- on haigus põhjustatud pigem sulustunud või kitsastest kopsuveenidest kui sulustunud või kitsastest arteritest.
- on tõsiseid probleeme südamega.
- on probleeme verd pumpavate südame kambritega.
- on kõrge vererõhk kopsude veresoontes.
- on madal vererõhk puhkeseisundis.
- on suure hulga kehavedelike kaotus (dehüdratsioon), mis võib tekkida siis, kui te higistate palju või ei joo piisavalt vedelikku. See võib juhtuda, kui olete haige ja teil esineb palavik, oksendamine või kõhulahtisus.
- on harvaesinev pärilik silmahaigus (pigmentoosne retiniit).
- on vere punaliblede anormaalsus (sirprakuline aneemia), vererakkude vähk (leukeemia), luuüdivähk (hulgimüeloom) või ükskõik milline peenise deformatsioon või haigus.
- on praegu maohaavand, veritsushaigus (nagu hemofilia) või probleeme ninaverejooksuga.
- kui te võtate erektsioonihäirete raviks kasutatavaid ravimeid.

Meeste erektsioonihäirete ravis kasutatavate PDE5 inhibiitorite, näiteks sildenafili, kasutamisel on esinenud teadmata sagedusega järgnevad nägemisega seotud kõrvalnähud: ühe või mõlema silma nägemise osaline, äkiline, ajutine või püsiv halvenemine või nägemise kaotus.

Kui te kaotate äkki nägemise või see halveneb, **lõpetage Revatio kasutamine ja pöörduge kohe oma arsti poole** (vt ka lõik 4).

Teatatud on kestvatest ja mõnikord valulikest erektsioonidest meestel pärast sildenafili võtmist. Kui teie erektsioon kestab üle 4 tunni, **lõpetage Revatio võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole** (vt ka lõik 4).

Kasutamine neeru-ja maksaprobleemidega patsientidel

Kui teil esineb probleeme neerude või maksaga, peate seda oma arstile ütlema, sest võib osutuda vajalikuks teie ravimi annust kohandada.

Lapsed ja noorukid

Revatiot ei tohi anda lastele ja noorukitele alla 18 aastat.

Muud ravimid ja Revatio

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

- Ravimid, mis sisaldavad nitriteid või lämmastikoksiidi allikaid, näiteks amüülnitrit. Neid ravimeid kasutatakse sageli stenokardia või rinnavalu leevendamiseks (vt lõik 2. Mida on vaja teada enne Revatio võtmist).
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te juba võtate riotsiguaati.
- Kopsuhüpertensiooni ravimid (nt bosentaan, iloprost).
- Ravimid, mis sisaldavad naistepuna (taimne ravim), rifampitsiini (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks), karbamasepiini, fenütoiini ja fenobarbitaali (kasutatakse muuhulgas epilepsia raviks).
- Verd vedeldavad ravimid (nt varfariin), kuigi need ei põhjustanud kõrvaltoimeid.
- Ravimid, mis sisaldavad erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini (need on antibiootikumid, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete nakkuste raviks), sakvinaaviiri (HIV raviks) või nefasodooni (depressiooni raviks), sest teie annus võib vajada kohandamist.
- Kõrge vererõhu või eesnäärme raviks kasutatavad α -adrenoblokaatorid (nt doksasosiin), kuna nende kahe ravimi samaaegne kasutamine võib põhjustada vererõhu languse sümptomeid (nt uimasus, peapööritus).
- Südamepuudulikkuse raviks kasutatavad sakubitriili/valsartaani sisaldavad ravimid.

Revatio koos toidu ja joogiga

Te ei tohi juua greipfruudimahla Revatio ravi ajal.

Rasedus ja imetamine

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Revatiot võib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel.

Ravimit Revatio ei tohi anda fertiilses eas naistele, kui ei kasutata sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Revatio eritub teie rinnapiima väga väikeses koguses, mis eeldatavalt ei ole teie lapsele kahjulik.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Revatio võib põhjustada uimasust ja nägemishäireid. Te peate olema teadlik, kuidas reageerite ravimile, enne kui hakkate autot juhtima või masinatega töötama.

3. Kuidas Revatiot kasutada

Revatiot manustatakse intravenoosse süstina ja seda annab teile alati arst või meditsiiniõde. Teie arst määrab ravi kestuse ja selle, kui palju Revatio intravenoosseid süste te iga päev saate, samuti jälgib ta teie ravivastust ja seisundit. Tavaline annus on 10 mg (vastab 12,5 milliliitrile) kolm korda ööpäevas.

Revatio intravenoossed süstid on mõeldud Revatio tablettide asendamiseks.

Kui te kasutate Revatiot rohkem, kui ette nähtud

Kui olete mures, et teile on võib-olla antud liiga palju Revatiot, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõdele. Suurema kui teile lubatud Revatio annuse korral on risk teadaolevate kõrvaltoimete tekkeks.

Kui teil jääb Revatio annus vahele

Kuna teile antakse seda ravimit hoolika meditsiinilise jälgimise all, on ebatõenäoline, et mõni annus vahele jääb. Rääkige siiski oma arstile või apteekrile, kui arvate, et mõni annus on ununenud. Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral saamata.

Kui te lõpetate Revatio kasutamiseb

Revatio-ravi äkilise lõpetamine võib põhjustada teie haigussümptomite halvenemist. Teie arst võib annust vähendada iga paari päeva tagant enne ravi täielikku lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Revatio võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekib mõni järgnev kõrvaltoime (vt ka lõik 2):

- kui teil tekib järsk nägemise halvenemine või nägemise kaotus (esinemissagedus teadmata)
- kui teil on erektsioon, mis kestab järjest üle 4 tunni. Sildenafilivi võtmise järel on meestel täheldatud kestva ja mõnikord valulikke erektsiooni (esinemissagedus teadmata).

Täiskasvanud

Intravenoosse Revatio kliinilises uuringus täheldatud kõrvaltoimed olid sarnased nendega, millest teatati Revatio tablettide kliinilistes uuringutes. Kliinilistes uuringutes sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st) olid näoõhetus, peavalu, madal vererõhk ja iiveldus.

Kliinilistes uuringutes sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st) olid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel näoõhetus ja iiveldus.

Kliinilistes uuringutes Revatio tablettidega olid väga sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10-st) peavalu, näopunetus, seedehäired, kõhulahtisus ja valu kätes ja jalgades.

Sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st) olid: nahaalune nakkus, gripitaolised sümptomid, nina kõrvalkoobaste põletik, vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), vedelikupeetus, uinumisraskused, ärevus, migreen, värisemine, torkims ja -pakitsustunne jäsemetes, põletustunne, naha tundlikkuse vähenemine, võrkkesta verejooks, nägemishäired, nägemise ähmastumine ja valgustundlikkus, värvinägemise nõrkus, silmaärritus, verd täis valgunud silmad/punased silmad, peapööritus, bronhiit, ninaverejooks, tilkuv nina, kõha, kinnine nina, maopõletik, gastroenteriit, kõrvetised, päraku veenikomud, kõhuvenitus gaasidest, suukuivus, juustekadu, nahapunetus, öine higistamine, lihasvalu, seljavalu ja kehatemperatuuri tõus.

Aeg-ajalt esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st) olid: nägemisteravuse langus, kahelinägemine, ebamugavustunne silmas, peenise veritsus, veri spermas ja/või uriinis ning meestel rinnanäärmete suurenemine.

Teadmata sagedusena (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) on samuti teatatud nahalööbest, kuulmise äkilisest halvenemisest või kuulmise kaotusest ja vererõhu langusest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Revatiot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Revatio ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Revatio sisaldab

- Toimeaine on sildenafiliil. 1 ml süstelahust sisaldab 0,8 mg sildenafiliili (tsitraadina). Iga 20 ml viaal sisaldab 10 mg sildenafiliili (tsitraadina).
- Abiained on glükoos ja süstevesi.

Kuidas Revatio välja näeb ja pakendi sisu

Üks Revatio süstelahuse pakend sisaldab ühte 20 ml I tüüpi värvitust klaasist viaali, mis on suletud klorobutüülkummist korki ja alumiiniumkattega.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 52051288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Viatriis Healthcare Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Revatio 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber sildenafil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Revatio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Revatio võtmist
3. Kuidas Revatiot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Revatiot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Revatio ja milleks seda kasutatakse

Revatio sisaldab toimeainena sildenafili, mis kuulub ravimirühma, mida nimetatakse 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitoriteks.

Revatio langetab vererõhku kopsudes, laiendades seal olevaid veresooni.

Revatiot kasutatakse kopsuveresoontes kõrge vererõhu raviks (kopsu pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon) täiskasvanutel ning 1 kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel.

2. Mida on vaja teada enne Revatio võtmist

Revatiot ei tohi võtta

- kui olete toimeaine (sildenafil) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate nitraate või lämmastikoksiidi sisaldavaid ravimeid nagu amüülnitrit. Neid ravimeid antakse sageli rinnavalgu (või stenokardia) leevendamiseks. Revatio võib võimendada nende ravimite toimet üsna tugevasti. Öelge oma arstile, kui võtate ükskõik millist nendest ravimitest. Kui te ei ole kindel, küsige nõu arsti või apteekri käest.
- Kui te võtate riotsiguaati. Seda ravimit kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus) ja kroonilise trombemboolilise pulmonaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus trombi järgselt) ravimiseks. On täheldatud, et PDE5 inhibiitorid, sh Revatio, tõstavad selle ravimi hüpotensiivset toimet. Kui te võtate riotsiguaati või te ei ole selles kindel, rääkige sellest oma arstile.
- kui teil on hiljuti olnud insult, südameatakk või kui teil on raske maksahaigus või väga madal vererõhk (<90/50 mmHg).
- kui te võtate seennakkuste raviks kasutatavaid ravimeid, nagu ketokonasool või itrakonasool või ritonaviiri sisaldavaid ravimeid (HIV puhul).

- kui teil on kunagi esinenud nägemiskaotus silmanärvi verevarustuse probleemi tõttu, mida nimetatakse mittearteriitiiliseks eesmiseks isheemiliseks optiliseks neuropaatiaks (NAION).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Revatio võtmist pidage nõu oma arstiga kui teil:

- on haigus põhjustatud pigem sulustunud või kitsastest kopsuveenidest kui sulustunud või kitsastest arteritest.
- on tõsised probleemid südamega.
- on probleeme verd pumpavate südamekambritega.
- on kõrge vererõhk kopsude veresoontes.
- on madal vererõhk puhkeseisundis.
- on suure hulga kehavedelike kaotus (dehüdratsioon), mis võib tekkida siis, kui te higistate palju või ei joo piisavalt vedelikku. See võib juhtuda, kui olete haige ja teil esineb palavik, oksendamine või kõhulahtisus.
- harvaesinev pärilik silmahaigus (pigmentoosne retiniit).
- on vere punaliblede anormaalsus (sirprakuline aneemia), vererakkude vähk (leukeemia), luuüdivähk (hulgimüeloom) või ükskõik milline peenise deformatsioon või haigus.
- on praegu maohaavand, veritsushaigus (nagu hemofiilia) või probleeme ninaverejooksuga.
- kui te võtate erektsioonihäirete raviks kasutatavaid ravimeid.

Meeste erektsioonihäirete raviks kasutatavate PDE5 inhibiitorite, näiteks sildenafili, kasutamisel on esinenud teadmata sagedusega järgnevad nägemisega seotud kõrvalnähud: ühe või mõlema silma nägemise osaline, äkiline, ajutine või püsiv halvenemine või nägemise kaotus.

Kui te kaotate äkki nägemise või see halveneb, **lõpetage Revatio võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole** (vt ka lõik 4).

Teatatud on kestvatest ja mõnikord valulikest erektsioonidest meestel pärast sildenafili võtmist. Kui teie erektsioon kestab üle 4 tunni, **lõpetage Revatio võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole** (vt ka lõik 4).

Kasutamine neeru-ja maksaprobleemidega patsientidel

Kui teil esineb probleeme neerude või maksaga, peate seda oma arstile ütlema, sest võib osutuda vajalikuks teie ravimi annust kohandada.

Lapsed

Revatiot ei tohi anda alla 1-aastastele lastele.

Muud ravimid ja Revatio

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

- Ravimid, mis sisaldavad nitriteid või lämmastikoksiidi allikaid, näiteks amüülnitrit. Neid ravimeid kasutatakse sageli stenokardia või rinnavalule leevendamiseks (vt lõik 2. Mida on vaja teada enne Revatio võtmist).
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te juba võtate riotsiguaati.
- Kopsuhüpertensiooni ravimid (nt bosentaan, iloprost).
- Ravimid, mis sisaldavad naistepuna (taimne ravim), rifampitsiini (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks), karbamasepiini, fenütoini ja fenobarbitaali (kasutatakse muuhulgas epilepsia raviks).
- Verd vedeldavad ravimid (nt varfariin), kuigi need ei põhjustanud kõrvaltoimeid.
- Ravimid, mis sisaldavad erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini (need on antibiootikumid, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete nakkuste raviks), sakvinaaviiri (HIV raviks) või nefasodooni (depressiooni raviks), sest teie annus võib vajada kohandamist.
- Kõrge vererõhu või eesnäärme raviks kasutatavad α -adrenoblokaatorid (nt doksasosiin), kuna nende kahe ravimi samaaegne kasutamine võib põhjustada madala vererõhu sümptomeid (nt uimasus, peapööritus).
- Südamepuudulikkuse raviks kasutatavad sakubitriili/valsartaani sisaldavad ravimid.

Revatio koos toidu ja joogiga

Te ei tohi juua greipfruudimahla Revatio ravi ajal.

Rasedus ja imetamine

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Revatiot võib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel.

Ravimit Revatio ei tohi anda fertiilses eas naistele, kui ei kasutata sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Revatio eritub teie rinnapiima väga väikeses koguses, mis eeldatavalt ei ole teie lapsele kahjulik.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Revatio võib põhjustada uimasust ja nägemishäireid. Te peate olema teadlik, kuidas reageerite ravimile, enne kui hakkate autot juhtima või masinatega töötama.

Revatio sisaldab sorbitooli

Revatio 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber sisaldab 250 mg sorbitooli ühes milliliitris manustamiskõlblikuks muudetud suukaudses suspensioonis.

Sorbitool on fruktoosi allikas.

Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil (või teie lapsel) on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima oma arstiga enne kui teie (või teie laps) seda ravimit saab.

Revatio sisaldab naatriumbensoaati

Revatio 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber sisaldab 1 mg naatriumbensoaati ühes milliliitris manustamiskõlblikuks muudetud suukaudses suspensioonis. Naatriumbensoaat võib suurendada bilirubiiniks nimetatava aine sisaldust. Suur bilirubiinisaldus võib põhjustada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasus) ja võib ka põhjustada ajukahjustust (entsefalopaatia).

Revatio sisaldab naatriumi

Revatio 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris manustamiskõlblikuks muudetud suukaudses suspensioonis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Revatiot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanute tavaline annus on 20 mg kolm korda ööpäevas (manustatuna 6...8-tunniste intervallidega), mis võetakse koos toiduga või ilma.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Lastele ja noorukitele vanuses 1...17 aastat on soovitatav annus patsientidel kehakaaluga kuni 20 kg 10 mg (1 ml suukaudset valmissuspensiooni) kolm korda ööpäevas ja patsientidele kehakaaluga üle 20 kg 20 mg (2 ml suukaudset valmissuspensiooni) kolm korda ööpäevas, mis võetakse koos toiduga või ilma. Suuremaid annuseid ei tohi lastele manustada.

Suukaudset suspensiooni tuleb enne kasutamist energiliselt raputada vähemalt 10 sekundi jooksul.

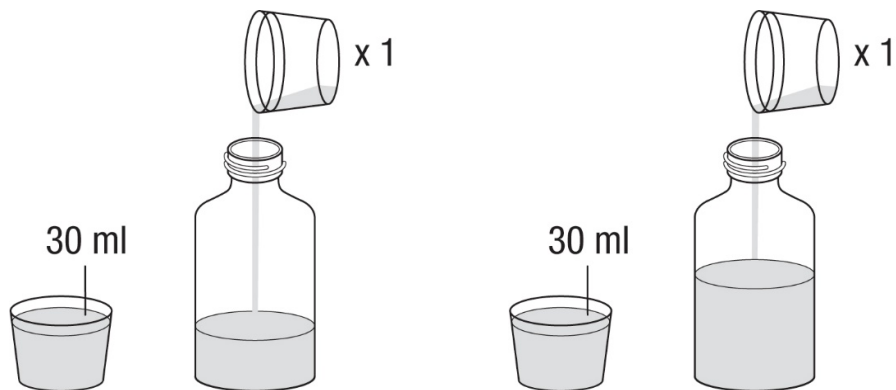
Juhend suukaudse suspensiooni manustamiskõlblikuks muutmiseks

Soovitatavalt muudab (valmistab) apteeker suukaudse suspensiooni enne teile andmist manustamiskõlblikuks.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suukaudne suspensioon vedelas vormis. Kui pulber on manustamiskõlblikuks muutmata, siis peate suukaudse suspensiooni lahuse valmistama alltoodud juhiste kohaselt.

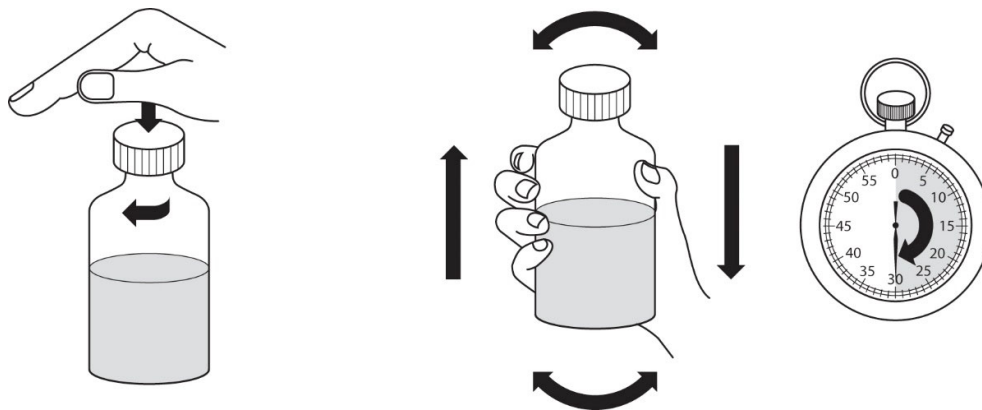
Märkus: Pudeli sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 90 ml (3 x 30 ml) veega sõltumata manustatavast annusest.

1. Koputage sõrmega pudelile, et pulber pudeli seinte küljest lahti tuleks.
2. Eemaldage kork.
3. Mõõtke mõõtetopsi (sisaldub karbis) 30 ml vett, täites mõõtetopsi kuni mõõtejooneni, ja valage vesi pudelisse. Mõõtke mõõtetopsi abil veel 30 ml vett ja lisage see pudelisse (joonis 1).



joonis 1

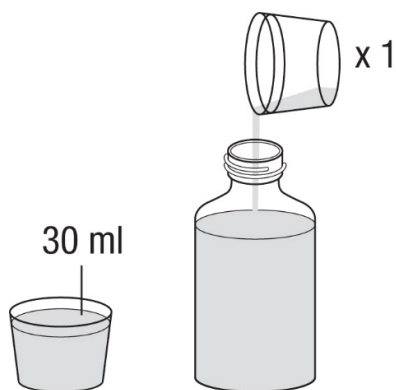
4. Keerake kork pudelile ja raputage pudelit tugevasti vähemalt 30 sekundit (joonis 2).



joonis 2

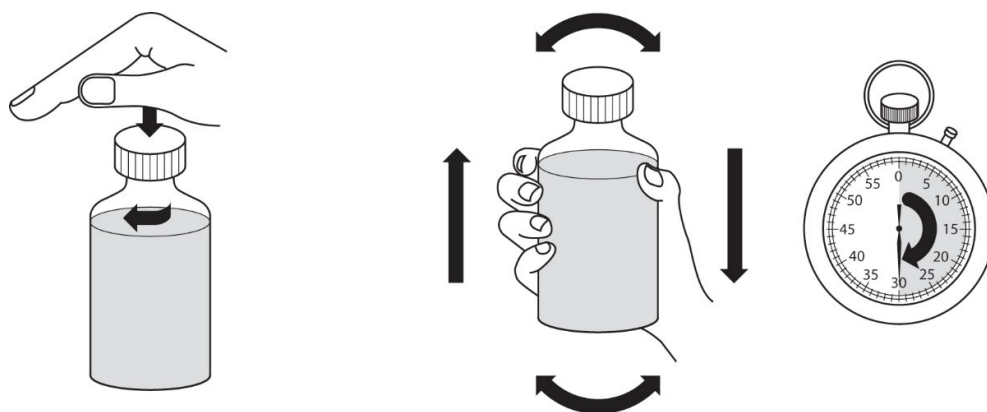
5. Eemaldage kork.

6. Mõõtke mõõtetopsi abil veel 30 ml vett ja lisage see pudelisse. Manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb alati lisada 90 ml (3 x 30 ml) vett, sõltumata manustatavast annusest (joonis 3).



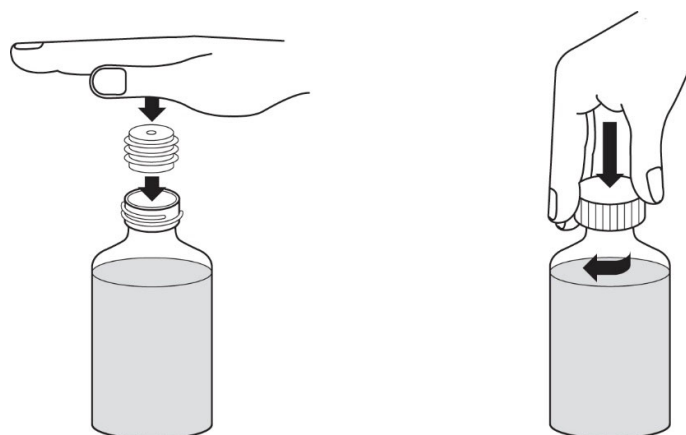
joonis 3

7. Keerake kork pudelile ja raputage pudelit tugevasti vähemalt 30 sekundit (joonis 4).



joonis 4

8. Eemaldage kork.
9. Suruge pudeli adapter pudeli kaelale (nagu näidatud joonisel 5). Adapter on mõeldud suukaudse annustamise süstla täitmiseks ravimiga otse pudelist. Keerake kork pudelile.



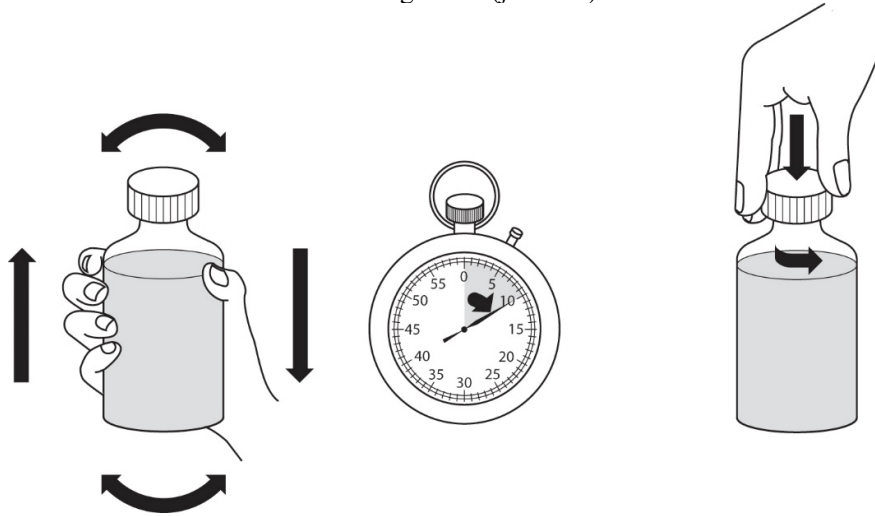
joonis 5

10. Kirjutage manustamiskõlblikuks muudetud suukaudse suspensiooni pudeli etiketile kõlblikusaeg (manustamiskõlblikuks muudetud suukaudne suspensioon säilib 30 päeva alates manustamiskõlblikuks muutmise päevast). Kasutamata suukaudne suspensioon tuleb hävitada või tagastada apteekrile pärast kõlblikusaja lõppkuupäeva.

Kasutamishüüsed

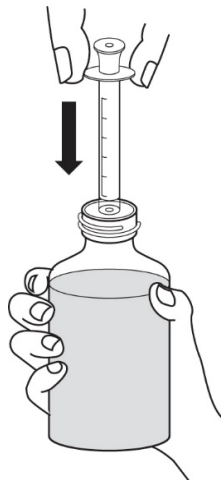
Apteeker peab teid juhendama, kuidas mõõta ravimit pakendis oleva suukaudse annustamise süstla abil. Manustamiskõlblikuks muudetud suukaudset suspensiooni tohib manustada ainult igas pakendis leiduva suukaudse annustamise süstlaga. Palun lugege enne suukaudse suspensiooni kasutamist allpool toodud juhiseid.

1. Raputage enne ravimi võtmist manustamiskõlblikuks muudetud suukaudse suspensiooni pudelit tugevasti vähemalt 10 sekundit. Eemaldage kork (joonis 6).



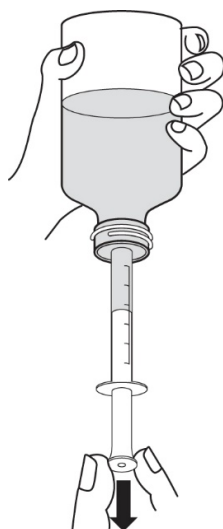
joonis 6

2. Kui pudel on tasasel pinnal püsti, siis torgake suukaudse annustamise süstla otsik adapterisse (joonis 7).



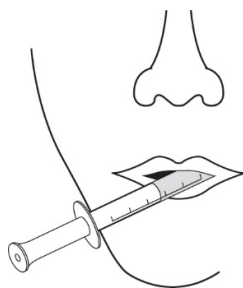
joonis 7

- Keerake pudel tagurpidi, hoides suukaudse annustamise süstalt paigal. Tõmmake suukaudse annustamise süstla kolbi aeglaselt tagasi kuni vajaliku mõõdumärgini, mis tähistab teie annust (väljatõmmatud 1 ml vastab 10 mg ravimi annusele, väljatõmmatud 2 ml vastab 20 mg annusele). Annuse täpseks mõõtmiseks peab kolvi ülaserv olema kohakuti vastava mõõdumärgiga suukaudse annustamise süstlal (joonis 8).



joonis 8

- Kui on näha suuri mulle, siis suruge kolbi aeglaselt tagasi süstlasse. See surub ravimi tagasi pudelisse. Korrake uuesti 3. sammu.
- Keerake pudel õigetpidi, hoides suukaudse annustamise süstalt paigal. Eemaldage suukaudne annustamise süstal pudelilt.
- Pange suukaudse annustamise süstla otsik suhu. Suunake suukaudse annustamise süstla otsik põse poole. Suruge kolb AEGLASELT suukaudse annustamise süstlasse. Ärge suruge ravimit kiiresti süstlast välja. Kui ravimit antakse lapsele, siis veenduge enne ravimi manustamist, et laps istub või et last hoitakse paigal püstiasendis (joonis 9).



Joonis 9

- Keerake kork pudelile peale, jättes adapter kohale. Loputage suukaudse annustamise süstalt allpool antud juhiste järgi.

Süstla puhastamine ja hoidmine:

- Süstal tuleb pesta pärast iga annuse manustamist. Tõmmake kolb süstlast välja ja peske mõlemad osad veega puhtaks.
- Kuivatage mõlemad osad. Vajutage kolb tagasi süstlasse. Hoidke seda puhtas kindlas kohas koos ravimiga.

Kui te võtate Revatiot rohkem, kui ette nähtud

Te ei tohi võtta rohkem ravimit, kui arst on teile määranud.

Kui võtate rohkem ravimit, kui teile on määratud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Ettenähtust suurema Revatio annuse võtmine võib suurendada teadaolevate kõrvaltoimete riski.

Kui te unustate Revatiot võtta

Kui unustate Revatiot võtta, võtke annus niipea, kui see teile meenub, seejärel jätkake ravimi võtmist tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui olete unustanud tableti võtmata.

Kui te lõpetate Revatio võtmise

Revatio-ravi äkiline lõpetamine võib põhjustada teie haigussümptomite halvenemist. Ärge lõpetage Revatio võtmist, kui arst ei ole teile seda öelnud. Teie arst võib käskida teil annust vähendada iga paari päeva tagant enne ravi täielikku lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Revatio võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekib mõni järgnev kõrvaltoime (vt ka lõik 2):

- kui teil tekib järsk nägemise halvenemine või nägemise kaotus (esinemissagedus teadmata)
- kui teil on erektsioon, mis kestab järjest üle 4 tunni. Sildenafil võtmise järel on meestel täheldatud kestvat ja mõnikord valulikku erektsiooni (esinemissagedus teadmata).

Täiskasvanud

Väga sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda rohkem kui ühel kasutajal 10-st) olid: peavalu, näopunetus, seedehäired, kõhulahtisus ja valu kätes ja jalgades.

Sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st) olid: nahaalune nakkus, gripitaolised sümptomid, nina kõrvalkoobaste põletik, vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), vedelikupeetus, uinumisraskused, ärevus, migreen, värisemine, torkimis ja -pakitsustunne jäsemetes, põletustunne, naha tundlikkuse vähenemine, võrkkesta verejooks, nägemishäired, nägemise ähmastumine ja valgustundlikkus, värvinägemise nõrkus, silmaärritus, verd täis valgunud silmad/punased silmad, peapööritus, bronhiit, ninaverejooks, tilkuv nina, köha, kinnine nina, maopõletik, gastroenteriit, kõrvetised, päraku veenikomud, kõhuvienitus gaasidest, suukuivus, juustekadu, nahapunetus, öine higistamine, lihasvalu, seljavalu ja kehatemperatuuri tõus.

Aeg-ajalt esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st) olid: nägemisteravuse langus, kahelinägemine, ebamugavustunne silmas, peenise veritsus, veri spermas ja/või uriinis ning meestel rinnanäärmete suurenemine.

Teadmata sagedusena (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) on samuti teatatud nahalööbest, kuulmise äkilisest halvenemisest või kuulmise kaotusest ja vererõhu langusest.

Lapsed ja noorukid

Järgmistest rasketest kõrvaltoimetest on teatatud sageli (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st): kopsupõletik, südamepuudulikkus, parema vatsakese kahjustus, südamega seotud šokk, kõrge vererõhk kopsudes, valu rinnus, minestus, hingamisteede infektsioon, bronhiit, viiruslik infektsioon kõhus ja sooltes, kuseteede infektsioonid ja hambaaugud.

Järgmisi raskeid kõrvaltoimeid peeti raviga seotud kõrvaltoimeteks ja neist on teatatud aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st): allergiline reaktsioon (nagu nahalööve, näo, huulte ja keele paistetuse, vilistav hingamine, hingamis- või neelamisraskus), krampid, ebaregulaarne

südamerütm, kuulmise halvenemine, hingeldus, seedetrakti põletik, hingeldus katkendliku õhuvoolu tõttu.

Väga sageli teatatud kõrvaltoimeteks (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10-st) olid: peavalu, oksendamine, neelupõletik, palavik, kõhulahtisus, gripp ja ninaverejooks.

Sageli teatatud kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st) olid: iiveldus, suurenenud erektsioonid, kopsupõletik ja nohu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Revatiot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud pudelil pärast „Kõlblik kuni“.
Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pulber

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud suukaudne suspensioon

Hoida temperatuuril kuni 30°C või külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas. Kogu ülejäänud suukaudne suspensioon tuleb hävitada 30 päeva möödumisel manustamiskõlblikuks muutmisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Revatio sisaldab

- Toimeaine on sildenafiliil (sildenafilitsitraadina).
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga milliliiter suukaudset suspensiooni 10 mg sildenafiliili (tsitraadina).
Üks pudel manustamiskõlblikuks muudetud suukaudset suspensiooni (112 ml) sisaldab 1,12 g sildenafiliili (tsitraadina).
- Abiained on: Suukaudse suspensiooni pulber: sorbitool (E 420) (vt lõik 2 „Revatio sisaldab sorbitooli“), veevaba sidrunhape, sukraloos, naatriumtsitraat (E 331) (vt lõik 2 „Revatio sisaldab naatriumi“, ksantaankumm, titaandioksiid (E 171), naatriumbensoaat (E 211) (vt lõik 2 „Revatio sisaldab naatriumbensoati“ ja „Revatio sisaldab naatriumi“), veevaba koloidne ränidioksiid; Viinamarja maitseaine: maltodekstriin, viinamarjamahla kontsentraat, kummiaraabik, ananassimahla kontsentraat, veevaba sidrunhape, looduslik lõhnaaine.

Kuidas Revatio välja näeb ja pakendi sisu

Revatiot tarnitakse valge või valkja suukaudse suspensiooni pulbrina, millest saab veega manustamiskõlblikuks muutmisel valge viinamarjamaitselise suukaudse suspensiooni.

Üks 125 ml kollasest klaasist pudel (polüpropüleenist keeratava korgiga) sisaldab 32,27 g suukaudse suspensiooni pulbrit.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab pudel 112 milliliitrit suukaudset suspensiooni, millest 90 ml on mõeldud annustamiseks ja manustamiseks.

Pakendi suurus: 1 pudel

Iga pakend sisaldab ka polüpropüleenist mõõtetopsi (mõõtejoontega 30 ml jaoks), polüpropüleenist suukaudse annustamise süstalt (3 ml) koos HDPE-st kolbi ja LDPE-st pudelisse surutava adapteriga.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

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

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatrix AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé

Portugal

Viatrix Healthcare, Lda.

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatriis Pharma S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.