

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Revatio 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg sildenafilila v obliki sildenafilijevega citrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje tudi 0,7 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

bele, okrogle, na obeh straneh izbočene filmsko obložene tablete z oznako "VLE" na eni in "RVT 20" na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravljenje odraslih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev. Učinkovitost je dokazana pri primarni pljučni hipertenziji in pljučni hipertenziji, ki spremlja bolezen vezivnega tkiva.

Pediatrična populacija

Zdravljenje pediatričnih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, starih od 1 leta do 17 let. Učinkovitost v smislu izboljšanja zmoglosti prenašanja napora oziroma pljučne hemodinamike se je pokazala pri primarni pljučni hipertenziji in pljučni hipertenziji, povezani s prirojenim obolenjem srca (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije. Če se klinično stanje kljub zdravljenju z Revatiom poslabša, je treba pretehtati druge možnosti zdravljenja.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 20 mg trikrat na dan. Zdravniki naj bolnikom svetujejo, da v primeru, da pozabijo vzeti zdravilo Revatio, vzamejo odmerek takoj, ko je možno in nato nadaljujejo z normalnim odmerkom. Bolniki naj v primeru pozabljenega odmerka ne vzamejo dvojnega odmerka.

Pediatrična populacija (od 1 leta do 17 let)

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike med 1. in 17. letom starosti in telesno maso ≤ 20 kg je 10 mg trikrat na dan, za bolnike s telesno maso > 20 kg pa 20 mg trikrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih s PAH se ne sme uporabljati odmerkov, večjih od priporočenih (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1). 20 mg tablet se ne sme uporabiti pri odmerjanju 10 mg trikrat na dan pri mlajših bolnikih. Za

uporabo pri bolnikih s telesno maso ≤ 20 kg in pri drugih mlajših bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, so na voljo druge farmacevtske oblike.

Bolniki, ki uporabljajo druga zdravila

Na splošno je treba vsako prilagoditev odmerka izvesti šele po natančni oceni koristi in tveganja. O zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan je treba razmisliti pri bolnikih, ki dobijo sildenafil in že prejemajo zaviralce CYP3A4, npr. eritromicin ali sakvinavir. Zmanjšanje odmerka na 20 mg enkrat na dan je priporočljivo v primeru sočasne uporabe z močnejšimi zaviralci CYP3A4, npr. s klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom. Za uporabo sildenafil skupaj z najmočnejšimi zaviralci encima CYP3A4 glejte poglavje 4.3. Morebiti bo potrebna prilagoditev odmerka sildenafil med sočasno uporabo z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Klinična učinkovitost, merjena s prehojeno razdaljo v 6 minutah, je pri starejših bolnikih lahko manjša.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic – tudi pri tistih s hudo okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) – na začetku zdravljenja odmerka ni treba prilagoditi. Le če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro, je treba po natančni oceni koristi in tveganj razmisliti o zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter (razred A in B po Child-Pughu) na začetku zdravljenja odmerka ni treba prilagoditi. Le če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro, je treba po natančni oceni koristi in tveganj razmisliti o zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan.

Revatio je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija (otroci mlajši od 1 leta in novorojenčki)

Pri novorojenčkih s persistentno pljučno hipertenzijo se sildenafil ne sme uporabljati izven obsega odobrenih indikacij, saj je tveganje zdravljenja večje od koristi (glejte poglavje 5.1). Varnost in učinkovitost zdravila Revatio pri drugih stanjih pri otrocih, mlajših od 1 leta, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Prekinitev zdravljenja

Omejeni podatki kažejo, da nenadne prekinitve uporabe zdravila Revatio ne spremlja povratno poslabšanje pljučne arterijske hipertenzije. Da pa bi preprečili nenadno klinično poslabšanje med prekinitvijo, je odmerek treba zmanjševati postopoma. Med obdobjem ukinjanja zdravila je priporočljiv intenzivnejši nadzor.

Način uporabe

Zdravilo Revatio je le za peroralno uporabo. Tablete naj se vzame približno 6 do 8 ur narazen, z ali brez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida (npr. z amilnitritom) ali nitrati v kakršnikoli obliki zaradi hipotenzivnih učinkov nitratov (glejte poglavje 5.1).

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija z najmočnejšimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, ritonavirjem) (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Ker varnost sildenafilu ni raziskana v naslednjih podskupinah bolnikov, je uporaba sildenafilu pri le-teh kontraindicirana:

- s hudo okvaro jeter,
- z anamnezo o nedavni možganski kapi ali miokardnem infarktu,
- s hudo hipotenzijo (krvni tlak < 90/50 mmHg) ob uvedbi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost zdravila Revatio ni ugotovljena pri bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo (funkcijski razred IV). Če se klinično stanje poslabša, je treba razmisliti o uporabi zdravil, ki pridejo v poštev v hudi fazi bolezni (npr. epoprostenol) (glejte poglavje 4.2). Razmerje med koristjo in tveganjem sildenafilu ni bilo preverjeno pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo v funkcijskem razredu I po SZO.

Študije s sildenafilom so izvedli pri oblikah pljučne arterijske hipertenzije, ki je bila sorodna primarni (idiopatski), povezana z boleznimi vezivnega tkiva ali sorodna oblikam PAH, povezanim s prirojenim srčnim obolenjem (glejte poglavje 5.1). Uporaba sildenafilu pri drugih oblikah PAH ni priporočljiva.

V dolgoročni razširjeni pediatrični študiji so pri bolnikih, ki so prejeli odmerke, višje od priporočenih, opazili povečano število smrtnih primerov. Zato se odmerkov, večjih od priporočenih, pri pediatričnih bolnikih s PAH ne sme uporabljati (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Retinitis pigmentosa

Varnost sildenafilu ni raziskana pri bolnikih z znanimi dednimi degenerativnimi boleznimi mrežnice, npr. pri *retinitis pigmentosa* (manjši del teh bolnikov ima genetsko motnjo mrežničnih fosfodiesteraz), zato uporaba sildenafilu pri njih ni priporočljiva.

Vazodilatacijski učinki

Preden zdravnik predpiše sildenafil, mora natančno razmisliti, ali bi blagi do zmerni vazodilatacijski učinki sildenafilu lahko imeli neželene posledice za bolnike z določenimi že obstoječimi boleznimi, npr. hipotenzijo, pomanjkanjem tekočine, hudo obstrukcijo iztočnega dela levega prekata ali motnjami avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Srčnožilni dejavniki tveganja

V obdobju trženja so v časovni povezanosti s sildenafilom, uporabljenim za erektilno disfunkcijo pri moških, poročali o resnih kardiovaskularnih dogodkih, vključno z miokardnim infarkt, nestabilno angino pectoris, nenadno srčno smrtjo, ventrikularno aritmijo, cerebrovaskularno krvavitvijo, tranzitorno ishemično atako, hipertenzijo in hipotenzijo. Večina teh bolnikov (ne pa vsi) je imela že prej obstoječe kardiovaskularne dejavnike tveganja. Številni dogodki so se zgodili med ali kmalu po spolnem odnosu, nekateri pa kmalu po uporabi sildenafilu, brez spolne dejavnosti. Ali so ti dogodki neposredno povezani s temi ali pa z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

Priapizem

Sildenafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomskimi deformacijami penisa (npr. z angulacijo, kavernožno fibrozo ali Peyronijevo boleznijo) in pri bolnikih z določenimi boleznimi, ki povzročajo nagnjenost k priapizmu (npr. s srpastocelično anemijo, multiplim mielomom ali levkemijo).

V obdobju trženja so pri sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah in priapizmu. Če pride do erekcije, ki traja dlje kot 4 ure, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in stalne izgube spolne potence (glejte poglavje 4.8).

Vazookluzivne krize pri bolnikih z anemijo srpastih celic

Sildenafil se ne sme uporabljati pri bolnikih s pulmonarno hipertenzijo in spremljajočo anemijo srpastih celic. V klinični študiji so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Revatio, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pogosteje poročali o primerih vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale hospitalizacijo in, ki so vodile v predčasni zaključek študije.

Vizualni dogodki

V povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih zaviralcev PDE5 so spontano poročali o primerih okvar vida. V povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih zaviralcev PDE5 so spontano in med opazovalno študijo poročali o primerih nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije, redke bolezni (glejte poglavje 4.8). V primeru kakršnekoli nenadne okvare vida je treba zdravljenje nemudoma prekiniti ter razmisliti o alternativnem zdravljenju (glejte poglavje 4.3).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa

Sildenafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo antagonist receptorjev alfa, kajti takšna sočasna uporaba lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Da bo možnost za posturalno hipotenzijo čim manjša, morajo biti bolniki, zdravljeni z antagonistom alfa, pred uvedbo sildenafilu hemodinamsko stabilni. Zdravniki morajo bolnikom svetovati, kako naj ravnajo, če doživijo simptome posturalne hipotenzije.

Motnje strjevanja krvi

Študije s humanimi trombociti kažejo, da sildenafilu stopnjuje antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida *in vitro*. Podatkov o varnosti uporabe sildenafilu pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali z aktivno peptično razjedo ni. Zato smejo takšni bolniki sildenafilu dobiti le po natančnem pretehtanju koristi in tveganj.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo lahko obstaja večje tveganje za krvavitev v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki že uporabljajo antagonist vitamina K; to še zlasti velja za bolnike s pljučno arterijsko hipertenzijo, ki je posledica bolezni vezivnega tkiva.

Venookluzivna bolezen

Podatkov o sildenafilu pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s pljučno venookluzivno boleznijo, ni. So pa pri uporabi pri takšnih bolnikih poročali o primerih smrtno nevarnega pljučnega edema ob uporabi vazodilatatorjev (predvsem prostaciklina). Če se med uporabo sildenafilu pri bolnikih s pljučno hipertenzijo pojavijo znaki pljučnega edema, je zato treba razmisliti o možnosti spremljajoče venookluzivne bolezni.

Informacije o pomožnih snoveh

Filmska obloga tablete vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Revatio 20 mg filmsko obložene tablete vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

Uporaba sildenafilu z bosentanom

Učinkovitost sildenafilu pri bolnikih, ki že prejema zdravljenje z bosentanom, ni bila zanesljivo dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Sočasna uporaba z drugimi zaviralci PDE5

Varnosti in učinkovitosti sildenafilu, uporabljenega hkrati z drugimi zaviralci PDE5, vključno z zdravilom Viagra, pri bolnikih s PAH niso raziskali, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na sildenafil

Študije in vitro

Presnova sildenafilu v glavnem poteka z izooblikama 3A4 (glavna pot) in 2C9 (manj pomembna pot) citokroma P450 (CYP). Zato lahko zaviralci teh izoencimov očistek sildenafilu zmanjšajo, njihovi induktorji pa ga lahko povečajo. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavji 4.2 in 4.3.

Študije in vivo

Ocenjena je bila sočasna uporaba peroralnega sildenafilu in intravenskega epoprostenola (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Učinkovitost in varnost sočasne uporabe sildenafilu in drugih zdravil za pljučno arterijsko hipertenzijo (npr. ambrisentana, iloprost) nista bili raziskani v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Zato je v primeru sočasne uporabe potrebna previdnost.

Varnost in učinkovitost sildenafilu, uporabljenega hkrati z drugimi zaviralci PDE5, pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo nista raziskani (glejte poglavje 4.4).

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz kliničnih preskušanj pri pljučni arterijski hipertenziji je pokazala, da se očistek sildenafilu zmanjša in/ali se njegova peroralna biološka uporabnost poveča, če je uporabljen sočasno s substrati CYP3A4 ali kombinacijo substratov CYP3A4 in antagonistov beta. To so bili edini dejavniki, ki so pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo statistično značilno vplivali na farmakokinetiko sildenafilu. V primerjavi z bolniki, ki niso dobivali substratov CYP3A4 oz. substratov CYP3A4 in antagonistov beta, je bila izpostavljenost sildenafilu pri prejemnikih substratov CYP3A4 večja za 43 %, pri prejemnikih substratov CYP3A4 in antagonistov beta pa za 66 %. Izpostavljenost sildenafilu je bila ob odmerku 80 mg trikrat na dan 5-krat večja kot ob odmerku 20 mg trikrat na dan. Ta razpon koncentracij zajema povečanje izpostavljenosti sildenafilu, ki so jo opazili v specifično zasnovanih študijah interakcij z zaviralci CYP3A4 (razen najmočnejših zaviralcev CYP3A4, kot so ketokonazol, itrakonazol, ritonavir).

Kaže, da induktorji CYP3A4 pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo močno vplivajo na farmakokinetiko sildenafilu. To je potrdila *in vivo* izvedena študija interakcij z induktorjem CYP3A4 bosentanom.

Sočasna uporaba bosentana (zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in morda CYP2C19) v odmerku 125 mg dvakrat na dan in sildenafilu v odmerku 80 mg trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja), 6 dni pri zdravih prostovoljcih je povzročila 63 % zmanjšanje AUC sildenafilu. Populacijska farmakokinetična analiza podatkov o sildenafilu pri odraslih bolnikih s PAH iz kliničnih preskušanj, vključno z 12-tedensko študijo za oceno učinkovitost in varnost peroralnega sildenafilu 20 mg trikrat na dan, kadar so ga dodajali stabilnemu odmerku bosentana (62,5–125 mg dvakrat na dan), je pokazala zmanjšanje izpostavljenosti sildenafilu ob sočasni uporabi z bosentanom, kar je podobno ugotovitvam pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Učinkovitost sildenafilu je treba natančno nadzirati pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo močne induktorje CYP3A4, npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževko ali rifampicin.

Sočasna uporaba zaviralca proteaze HIV ritonavirja (zelo močan zaviralec P450) v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan) in sildenafilu (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 300 %, tj. 4-kratno, povečanje C_{max} sildenafilu in 1.000 %, tj. 11-kratno, povečanje AUC sildenafilu v plazmi. Po 24 urah je bila koncentracija sildenafilu v plazmi še vedno približno 200 ng/ml v primerjavi s

približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafil uporabljen sam. To se sklada z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrate P450. Glede na te farmakokinetične podatke je sočasna uporaba sildenafilu z ritonavirjem pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralca proteaze HIV sakvinavirja, ki zavira CYP3A4, v stanju dinamičnega ravnovesja (1.200 mg trikrat na dan) in sildenafilu (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 140 % povečanje C_{max} sildenafilu in 210 % povečanje AUC sildenafilu. Sildenafil ni vplival na farmakokinetiko sakvinavirja. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2.

Ob uporabi posamičnega 100 mg odmerka sildenafilu hkrati z eritromicinom, zmernim zaviralcem CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan 5 dni) prišlo do 182 % povečanja sistemske izpostavljenosti (AUC) sildenafilu. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2. Pri zdravih moških prostovoljcih ni bilo opaziti učinkov azitromicina (3 dni po 500 mg na dan) na AUC, C_{max} , t_{max} , konstanto hitrosti eliminacije ali na poznejši razpolovni čas sildenafilu oz. njegovega glavnega presnovka v obtoku. Prilagajanje odmerka ni potrebno. Cimetidin (800 mg), zaviralec citokroma P450 in nespecifičen zaviralec CYP3A4, je ob sočasni uporabi s sildenafilom (50 mg) pri zdravih prostovoljcih povzročil 56 % povečanje koncentracije sildenafilu v plazmi. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri najmočnejših zaviralcih CYP3A4, npr. pri ketokonazolu in itrakonazolu, bi lahko pričakovali učinke, podobne učinkom ritonavirja (glejte poglavje 4.3). Pričakovati je, da imajo zaviralci CYP3A4, kot so klaritromicin, telitromicin in nefazodon, učinek, ki je med učinkom ritonavirja in učinkom zaviralcev CYP3A4, kot so sakvinavir ali eritromicin; predpostavljajo sedemkratno povečanje izpostavljenosti. Zato je med uporabo zaviralcev CYP3A4 priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je pokazala, da lahko sočasna uporaba antagonistov beta in substratov CYP3A4 v primerjavi z uporabo substratov CYP3A4 samih, dodatno poveča izpostavljenosti sildenafilu.

Sok grenivke šibko zavira presnovo s CYP3A4 v črevesni steni in lahko nekoliko poveča koncentracijo sildenafilu v plazmi. Prilagajanje odmerka ni potrebno, vendar pa hkratna uporaba soka grenivke in sildenafilu ni priporočljiva.

Posamični odmerki antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) niso vplivali na biološko uporabnost sildenafilu.

Sočasna uporaba peroralnih kontraceptivov (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) ni vplivala na farmakokinetiko sildenafilu.

Nikorandil je hibrid aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi njegove nitratne komponente obstaja možnost za močnejše interakcije s sildenafilom (glejte poglavje 4.3).

Učinki sildenafilu na druga zdravila

Študije in vitro

Sildenafil je šibek zaviralec izoenzimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

O interakcijah sildenafilu z nespecifičnimi zaviralci fosfodiesteraze, kakršna sta teofilin ali dipiridamol, ni podatkov.

Študije in vivo

Med sočasno uporabo sildenafilu (50 mg) in tolbutamida (250 mg) ali varfarina (40 mg), ki se presnavljata s CYP2C9, ni bilo pomembnih interakcij.

Sildenafil ni pomembno vplival na izpostavljenost atorvastatinu (AUC se je povečala za 11 %), kar kaže, da nima klinično pomembnega vpliva na CYP3A4.

Med sildenafilom (posamičen odmerek 100 mg) in acenokumarolom niso opazili nobenih interakcij.

Sildenafil (50 mg) ni dodatno podaljšal časa krvavitve, podaljšane zaradi acetilsalicilne kisline (150 mg).

Sildenafil (50 mg) ni stopnjeval hipotenzivnih učinkov alkohola pri zdravih prostovoljcih, ki so imeli povprečno največjo koncentracijo alkohola v krvi 80 mg/dl.

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sildenafil v stanju dinamičnega ravnovesja (80 mg trikrat na dan) povzročil 50 % povečanje AUC bosentana (125 mg dvakrat na dan). Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz študije pri odraslih bolnikih s PAH na osnovnem zdravljenju z bosentanom (62,5-125 mg dvakrat na dan) je pokazala povečanje (20 %; 95 % IZ: 9,8-30,8) AUC bosentana ob sočasni uporabi s sildenafilom v stanju dinamičnega ravnovesja (20 mg trikrat na dan). To povečanje je bilo manjše kot pri zdravih prostovoljcih, ki so bosentan uporabljali sočasno z 80 mg sildenafilom trikrat na dan (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

V specifični interakcijski študiji, v kateri so hipertenzivni bolniki dobivali sildenafil (100 mg) sočasno z amlodipinom, se je sistolični krvni tlak v ležečem položaju dodatno znižal za 8 mmHg. Ustrezno dodatno znižanje diastoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju je bilo 7 mmHg. To dodatno znižanje krvnega tlaka je bilo po velikosti podobno kot pri dajanju sildenafilu samega zdravim prostovoljcem.

V treh specifičnih študijah interakcij med zdravili so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), stabiliziranim na zdravljenju z doksazosinom, dali antagonist receptorjev alfa doksazosin (4 mg ali 8 mg) sočasno s sildenafilom (25 mg, 50 mg oz. 100 mg). V teh študijskih populacijah so opazili povprečno dodatno znižanje krvnega tlaka v ležečem položaju za 7/7 mmHg, 9/5 mmHg oz. 8/4 mmHg ter dodatno znižanje krvnega tlaka v stoječem položaju za 6/6 mmHg, 11/4 mmHg in 4/5 mmHg. Ko so sildenafil in doksazosin sočasno uporabili pri bolnikih, stabiliziranih na zdravljenju z doksazosinom, so poročali o redkih primerih simptomatske posturalne hipotenzije. Ta poročila so obsegala omotico in vrtočlavo, ne pa sinkope. Sočasna uporaba sildenafilu pri bolnikih, ki dobivajo zdravljenje z antagonistom alfa, lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Sildenafil (v posamičnem odmerku 100 mg) ni vplival na farmakokinetiko zaviralca proteaze HIV sakvinavirja (ki je substrat/zaviralec CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Znano je, da sildenafil učinkuje na pot dušikovega oksida/cGMP (glejte poglavje 5.1). S tem se sklada ugotovitev, da sildenafil okrepi hipotenzivno delovanje nitratov, zato je njegova sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida ali nitrati v kakršnikoli obliki kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Riociguat: Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s sildenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sildenafil nima klinično pomembnega vpliva na koncentracijo peroralnih kontraceptivov (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) v plazmi.

Dodatek enkratnega odmerka sildenafilu sakubitrilu/valsartanu v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hipertenzijo je bil povezan s pomembno večjim znižanjem krvnega tlaka v primerjavi z dajanjem samega sakubitriila/valsartana. Zato je v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki se zdravijo s sakubitriilom/valsartanom, potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi in kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi nezadostnih podatkov o učinkih zdravila Revatio pri nosečnicah, uporaba zdravila Revatio ni priporočljiva pri ženskah v rodni dobi, razen v primeru, da uporabljajo tudi ustrezne ukrepe za preprečevanje nosečnosti.

Nosečnost

O uporabi sildenafila pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost in razvoj zarodka/plodu, pokazale pa so toksične učinke na postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zaradi pomanjkanja podatkov zdravila Revatio pri nosečnicah ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Dojenje

Zadostnih in dobro nadzorovanih študij pri doječih materah niso izvajali. Podatki, pridobljeni pri eni doječi materi, kažejo, da se sildenafil in njegov aktivni presnovek N-dezmetil-sildenafil izločata v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah. Klinični podatki o neželenih učinkih pri dojenčkih niso na voljo, vendar ni pričakovati, da bi zaužite količine povzročile neželene učinke. Predpisovalci zdravila morajo skrbno oceniti klinično potrebo matere po sildenafilu in morebitne neželene učinke na dojenčka.

Plodnost

Neklinični podatki na podlagi običajnih študij plodnosti niso razkrili nobenih posebnih tveganj za ljudi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Revatio ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V kliničnih preskušanjih s sildenafilom so poročali o omotici in spremembah vida, zato morajo biti bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev seznanjeni, kako lahko zdravilo Revatio nanje vpliva.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V ključni, s placebom nadzorovani študiji zdravila Revatio za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, je skupno 207 bolnikov bilo randomiziranih in zdravljenih z zdravilom Revatio v odmerkih 20 mg, 40 mg ali 80 mg trikrat na dan, 70 bolnikov pa je bilo randomiziranih na placebo. Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Skupna pogostnost prekinitev je bila pri bolnikih, ki so prejeli sildenafil v odmerku 20 mg trikrat na dan 2,9 %, 40 mg trikrat na dan 3,0 % in 80 mg trikrat na dan 8,5 %, v primerjavi s placebom, kjer je znašala 2,9 %. Od 277 preiskovancev, ki so bili vključeni v ključno študijo, jih je bilo 259 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Proučevali so odmerke do 80 mg trikrat na dan (4-kratni priporočeni odmerek 20 mg trikrat na dan) in po 3 letih je 87 % od 183 bolnikov v študiji prejelo zdravilo Revatio v odmerku 80 mg trikrat na dan.

V študiji, nadzorovani s placebom, v kateri so preučevali zdravilo Revatio kot dodatek intravenskemu epoprostenolu pri pljučni arterijski hipertenziji, je skupno 134 bolnikov dobivalo zdravilo Revatio (v fiksni titraciji najprej 20 mg, nato 40 mg in 80 mg trikrat na dan, kot so ga prenašali) in epoprostenol, 131 bolnikov pa placebo in epoprostenol. Zdravljenje je trajalo 16 tednov. Skupna pogostnost prekinitev zaradi neželenih učinkov je bila med bolniki, ki so dobivali sildenafil/epoprostenol, 5,2 % in pri tistih, ki so dobivali placebo/epoprostenol, 10,7 %. Novo opisani neželeni učinki, pogostejši v skupini, ki je dobivala sildenafil/epoprostenol, so bili očesna hiperemija, zamegljen vid, zamašenost

nosu, nočno znojenje, bolečine v hrbtu in suha usta. Znani neželeni učinki glavobol, zardevanje, bolečine v udih in edemi so bili pogostejši pri bolnikih, ki so dobivali sildenafil/epoprostenol, kot pri tistih, ki so dobivali placebo/epoprostenol. Od preiskovancev, ki so dokončali začetno študijo, so jih 242 vključili v dolgoročno podaljšano študijo. Prejemali so odmerke do 80 mg trikrat na dan in po 3 letih je 68 % od 133 bolnikov v študiji prejelo zdravilo Revatio v odmerku 80 mg trikrat na dan.

V teh dveh s placebom nadzorovanih študijah so bili neželeni učinki na splošno blagi do zmerni. Najpogosteje opisani neželeni učinki, ki so se pojavili (več ali enako 10 %) med uporabo zdravila Revatio v primerjavi s placebom, so bili glavobol, zardevanje, dispepsija, driska in bolečine v okončinah.

V študiji za oceno učinkov različnih velikosti odmerkov sildenafilu so bili podatki o varnosti za sildenafil 20 mg trikrat na dan (priporočeni odmerek) in za sildenafil 80 mg trikrat na dan (4-kratnik priporočenega odmerka) skladni z ugotovljenim varnostnim profilom sildenafilu iz predhodnih študij pri odraslih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri > 1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Revatio, ter so bili v ključni študiji oziroma v združenih podatkih iz obeh s placebom nadzorovanih študij pljučne arterijske hipertenzije ob odmerkih 20, 40 ali 80 mg trikrat na dan pogostejši pri jemanju zdravila (razlika > 1 %), so prikazani v spodnji preglednici 1 po organskem sistemu in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$) in neznana (ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Poročila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so navedena v ležeči pisavi.

Preglednica 1: Neželeni učinki iz s placebom nadzorovanih študij sildenafilu pri bolnikih s PAH in izkušenj iz obdobja trženja zdravila pri odraslih

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme (V. 14.0)	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni pogosti	flegmona, gripa, bronhitis, sinuzitis, rinitis, gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema pogosti	anemija
Presnovne in prehranske motnje pogosti	zastajanje tekočine
Psihiatrične motnje pogosti	nespečnost, anksioznost
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti	glavobol migrena, tremor, parestezija, pekoč občutek, hipestezija
Očesne bolezni pogosti občasni neznana	mrežnična krvavitev, okvara vida, zamegljen vid, fotofobija, kromatopsija, cianopsija, draženje oči, očesna hiperemija zmanjšanje ostrine vida, diplopija, nenormalni občutki v očesu <i>nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION)*, zapora mrežnične vene*, izpad vidnega polja*</i>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta pogosti neznana	vrtočlavica <i>nenadna izguba sluha</i>

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme (V. 14.0)	Neželeni učinek
Žilne bolezni zelo pogosti neznana	zardevanje <i>hipotenzija</i>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora pogosti	epistaksa, kašelj, zamašenost nosu
Bolezni prebavil zelo pogosti pogosti	diareja, dispepsija gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, napenjanje v trebuhu, suha usta
Bolezni kože in podkožja pogosti neznana	alopecija, eritem, nočno znojenje <i>izpuščaj</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva zelo pogosti pogosti	bolečine v okončinah mialgija, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil občasni	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk občasni neznana	krvavitev iz penisa, hemospermija, ginekomastija <i>priapizem, močnejša erekcija</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije pogosti	pireksija

* O teh neželenih učinkih/reakcijah so poročali pri bolnikih, ki so sildenafil jemali za zdravljenje moške erektilne disfunkcije (MED).

Pediatrična populacija

V s placebom nadzorovani študiji zdravila Revatio pri bolnikih, starih od 1 leta do 17 let, s pljučno arterijsko hipertenzijo, je skupno 174 bolnikov trikrat na dan prejelo bodisi majhen odmerek (10 mg pri bolnikih s telesno maso > 20 kg; noben bolnik s telesno maso ≤ 20 kg ni prejel majhnega odmerka), ali srednji odmerek (10 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 8-20 kg; 20 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 20-45 kg; 40 mg pri bolnikih s telesno maso > 45 kg), bodisi velik odmerek (20 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 8-20 kg; 40 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 20-45 kg; 80 mg pri bolnikih s telesno maso > 45 kg) zdravila Revatio, 60 bolnikov pa je prejelo placebo.

Profil neželenih učinkov, ki so ga opažali v tej pediatrični študiji, je bil na splošno skladen s tistim, ki so ga opažali pri odraslih (glejte preglednico zgoraj). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavljali (s pogostnostjo ≥ 1 %) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Revatio (vsi odmerki), in pri katerih je bila pogostnost pojavljanja > 1 % večja kot pri placebo, so bili pireksija, okužba zgornjega dela dihal (oba 11,5 %), bruhanje (10,9 %), močnejša erekcija (vključno s spontanimi erekcijami penisa pri bolnikih) (9,0 %), navzea, bronhitis (oba 4,6 %), faringitis (4,0 %), rinoreja (3,4 %) in pljučnica ter rinitis (oba 2,9 %).

Od 234 pediatričnih preiskovancev, ki so se zdravili v kratkoročni, s placebom nadzorovani študiji, jih je bilo 220 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Preiskovanci, ki so se zdravili z učinkovino sildenafil, so nadaljevali z enakim režimom zdravljenja, medtem ko so bili preiskovanci, ki so v kratkoročni študiji prejeli placebo, randomizirani v skupine, ki so se zdravile s sildenafilom.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med kratko- in dolgoročno študijo, so bili na splošno podobni neželenim učinkom, opaženim v kratkoročni študiji. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri > 10 % od 229 preiskovancev, zdravljenih s sildenafilom (skupina z vsemi odmerki, vključno z 9 bolniki, ki niso nadaljevali v dolgoročno študijo), so bili okužba zgornjih dihal (31 %),

glavobol (26 %), bruhanje (22 %), bronhitis (20 %), faringitis (18 %), pireksija (17 %), diareja (15 %), gripa in epistaksa (oba 12 %). Resnost večine teh neželenih učinkov je bila blaga do zmerna.

O resnih neželenih učinkih so poročali pri 94 (41 %) od 229 preiskovancev, ki so prejeli sildenafil. Od 94 preiskovancev, pri katerih so poročali o resnem neželenem učinku, je bilo 14/55 (25,5 %) preiskovancev iz skupine z majhnim odmerkom, 35/74 (47,3 %) iz skupine s srednjim odmerkom in 45/100 (45 %) iz skupine z velikim odmerkom. Najpogostejši resni neželeni učinki, ki so se pri bolnikih, ki so se zdravili s sildenafilom (vsi odmerki), pojavili s pogostnostjo ≥ 1 %, so bili pljučnica (7,4 %), srčno popuščanje, pljučna hipertenzija (oba 5,2 %), okužba zgornjih dihal (3,1 %), popuščanje desnega ventrikla, gastroenteritis (oba 2,6 %), sinkopa, bronhitis, bronhopnevmonija, pljučna arterijska hipertenzija (vsi 2,2 %), bolečina v prsnem košu, zobni karies (oba 1,7 %), kardiogeni šok, virusni gastroenteritis in okužba sečil (vsi 1,3 %).

Za naslednje resne neželene učinke menijo, da so povezani z zdravljenjem: enterokolitis, konvulzije, preobčutljivost, stridor, hipoksija, senziorinevralna gluhost in ventrikularna aritmija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah posamičnega odmerka pri zdravih prostovoljcih so bile neželene reakcije pri odmerkih do 800 mg podobne tistim pri nižjih odmerkih, bile pa so pogostejše in izrazitejše. Uporabo posamičnih odmerkov 200 mg je spremljala večja incidenca neželenih reakcij (glavobola, zardevanja, omotice, dispepsije, zamašenega nosu in sprememb vida).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti standardne podpirne ukrepe. Ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila očistek, ker je sildenafil v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se ne izloča v urinu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznine sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije
Oznaka ATC: G04BE03

Mehanizem delovanja

Sildenafil je močan in selektiven zaviralec za ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). PDE5 je encim, odgovoren za razgradnjo cGMP; prisoten je v kavernoznem korpusu penisa, poleg tega pa tudi v pljučnem ožilju. Sildenafil torej zvišuje raven cGMP v gladkih mišičnih celicah pljučnega ožilja in tako povzroči njihovo sprostitvev. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo lahko to povzroči vazodilatacijo v povirju pljučnih žil in v manjši meri vazodilatacijo v sistemske obtoke.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je sildenafil selektiven za PDE5. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze. Za PDE5 je 10-krat bolj selektiven kot za PDE6, ki je vključena v fototransdukcijisko pot v mrežnici. Selektivnost je 80-kratna v primerjavi s PDE1 in prek 700-kratna v primerjavi s PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Selektivnost sildenafila je za PDE5 več kot 4.000-krat večja kakor za PDE3 – za cAMP specifično izoobliko fosfodiesteraze, ki sodeluje pri nadzoru krčljivosti srca.

Sildenafil blago in prehodno zniža sistemski krvni tlak, kar večinoma nima kliničnih posledic. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s sistemsko hipertenzijo je bila povprečna sprememba sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodiščem znižanje za 9,4 mmHg, diastoličnega pa znižanje za 9,1 mmHg. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo so opazili manjše učinke na znižanje krvnega tlaka (znižanje sistoličnega in diastoličnega tlaka za 2 mmHg). Ob priporočenem odmerku 20 mg trikrat na dan niso opazili znižanja sistoličnega ali diastoličnega tlaka.

Posamičen peroralni odmerek sildenafilu do 100 mg pri zdravih prostovoljcih ni povzročil klinično pomembnih sprememb EKG-ja. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo niso poročali o klinično pomembnih učinkih na EKG.

V študiji hemodinamskih učinkov posamičnega 100 mg peroralnega odmerka sildenafilu pri 14 bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij (> 70 % stenoza vsaj ene koronarne arterije) se je povprečni sistolični tlak v mirovanju v primerjavi z izhodiščem znižal za 7 %, povprečni diastolični v mirovanju pa za 6 %. Povprečni pljučni sistolični krvni tlak se je znižal za 9 %. Sildenafil ni vplival na minutni volumen srca in ni poslabšal pretoka krvi skozi stenotične koronarne arterije.

Pri nekaterih preiskovancih so s Farnsworth-Munsellovim testom s 100 barvnimi odtenki 1 uro po 100 mg odmerku ugotovili blage in prehodne spremembe razločevanja barv (modra/zelena); 2 uri po odmerku ta učinek ni bil več opazen. Domnevni mehanizem spremenjenega razločevanja barv je povezan z zavrtjem PDE6, ki sodeluje pri fototransdukcijski kaskadi v mrežnici. Sildenafil ne vpliva na ostrino vida ali razločevanje kontrasta. V majhni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s potrjeno zgodnjo starostno degeneracijo makule (n = 9) sildenafil v enkratnem 100 mg odmerku ni povzročil pomembnih sprememb na opravljenih preiskavah vida (ostrina vida, Amslerjeva mrežica, ločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimenter in fotostres).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH)

Pri 278 bolnikih s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), PAH povezano z boleznimi vezivnega tkiva in PAH po kirurški popravi prirojenih srčnih hib so izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo. Bolnike so randomizirali na eno od štirih vrst obravnave: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ali sildenafil 80 mg trikrat na dan. Od 278 randomiziranih bolnikov je 277 bolnikov prejelo vsaj 1 odmerek raziskovanega zdravila. Populacijo študije je sestavljalo 68 moških (25 %) in 209 žensk (75 %). Povprečna starost je bila 49 let (razpon: od 18 do 81 let), dosežena razdalja na 6-minutnem testu hoje ob začetku študije pa od 100 do vključno 450 metrov (povprečje: 344 metrov). 175 vključenih bolnikov (63 %) je imelo diagnosticirano primarno pljučno hipertenzijo, 84 (30 %) PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, in 18 (7 %) PAH po kirurški popravi prirojenih srčnih hib. Večina bolnikov je bila izhodiščno v funkcijskem razredu II (107/277, 39 %) ali III (160/277, 58 %) po razvrstitvi SZO, s povprečno doseženo razdaljo 378 metrov oz. 326 metrov na 6-minutnem testu hoje ob začetku študije; manj bolnikov je bilo ob začetku študije v razredu I (1/277, 0,4 %) ali IV (9/277, 3 %). Študija ni proučevala bolnikov z iztisnim deležem levega prekata < 45 % ali skržitvenim deležem levega prekata < 0,2.

Sildenafil (ali placebo) so dodali osnovnemu zdravljenju bolnikov, ki je lahko vključevalo kombinacijo antikoagulantov, digoksina, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, diuretikov in kisika. Uporaba prostaciklina, prostaciklinskih analogov in antagonistov endotelinskih receptorjev kot dodatno zdravljenje ni bilo dovoljeno, prav tako ne dodajanje arginina. Študija ni vključila bolnikov, pri katerih je bilo pred tem neuspešno zdravljenje z bosentanom.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene med 6-minutnim testom hoje (6MWD - 6 minute walk distance), od začetka študije do 12. tedna. Statistično pomembno povečanje 6MWD so ugotovili v skupinah z vsemi 3 odmerki sildenafilu v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Za placebo korigirano povečanje 6MWD je bilo za 20 mg sildenafilu trikrat na dan 45 metrov (p < 0,0001), za 40 mg trikrat na dan 46 metrov (p < 0,0001) in za 80 mg trikrat na dan 50 metrov (p < 0,0001). Učinek se med odmerki sildenafilu ni pomembno razlikoval. Pri bolnikih z izhodiščnim 6MWD < 325 m je bila pri večjih odmerkih opažena povečana učinkovitost (za placebo

korigirano izboljšanje je bilo za 20 mg sildenafil trikrat na dan 58 metrov, za 40 mg trikrat na dan 65 metrov in za 80 mg trikrat na dan 87 metrov).

Analiza funkcijskega razreda po razvrstitvi SZO je pokazala statistično pomembno povečanje 6MWD v skupini z 20 mg odmerkom. Pri II. in III. razredu so ugotovili placebo korigirani povečanja 49 metrov ($p = 0,0007$) oz. 45 metrov ($p = 0,0031$).

Izboljšanje 6MWD je bilo opazno po 4 tednih zdravljenja in ta učinek se je ohranil 8. in 12. teden. Rezultati so bili po podskupinah praviloma skladni glede na etiologijo (primarna PAH in PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva), funkcijski razred po SZO, spol, raso, lokacijo, povprečni pljučni arterijski tlak in indeks pljučne žilne upornosti.

Bolnikom na vseh treh odmerkih sildenafil sta se povprečni pljučni arterijski tlak in sprememba pljučne žilne upornosti statistično pomembno znižali v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Za placebo korigiran učinek zdravljenja na povprečni pljučni arterijski tlak je bil za 20 mg sildenafil trikrat na dan $-2,7$ mmHg ($p = 0,04$), za 40 mg trikrat na dan $-3,0$ mmHg ($p = 0,01$) in za 80 mg trikrat na dan $-5,1$ mmHg ($p < 0,0001$). Za placebo korigiran učinek zdravljenja na pljučno žilno upornost je bil za 20 mg sildenafil trikrat na dan -178 din.s/cm⁵ ($p = 0,0051$), za 40 mg trikrat na dan -195 din.s/cm⁵ ($p = 0,0017$) in za 80 mg trikrat na dan -320 din.s/cm⁵ ($p < 0,0001$). Odstotek znižanja pljučne žilne upornosti (11,2 % za 20 mg trikrat na dan, 12,9 % za 40 mg trikrat na dan in 23,3 % za 80 mg trikrat na dan) je bil po 12 tednih proporcionalno večji kot znižanje sistemske žilne upornosti (7,2 % za 20 mg trikrat na dan, 5,9 % za 40 mg trikrat na dan in 14,4 % za 80 mg trikrat na dan). Vpliv sildenafil na smrtnost ni znan.

Po 12 tednih je v primerjavi s placebom (7 %) v vseh skupinah s sildenafilom večji odstotek bolnikov kazal izboljšanje vsaj enega funkcijskega razreda po SZO (28 % za bolnike, ki so prejeli 20 mg trikrat na dan; 36 % za bolnike, ki so prejeli 40 mg trikrat na dan in 42 % za bolnike, ki so prejeli 80 mg trikrat na dan). Razmerja obetov so bila za 20 mg trikrat na dan 2,92 ($p = 0,0087$), za 40 mg trikrat na dan 4,32 ($p = 0,0004$) in za 80 mg trikrat na dan 5,75 ($p < 0,0001$).

Podatki o dolgoročnem preživetju pri populaciji, ki še ni prejela zdravljenja

Bolniki, vključeni v ključno študijo, so bili primerni za dolgoročno odprto podaljšano študijo. Po 3 letih je 87 % bolnikov prejelo zdravljenje v odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 207 bolnikov dobilo zdravljenje Revatio, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-, 2- in 3-letno preživetje, ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 96 %, 91 % oz. 82 %. Pri bolnikih iz II. razreda po razvrstitvi SZO je 1-, 2- in 3-letno preživetje v osnovi znašalo 99 %, 91 % oz. 84 %, pri bolnikih iz III. razreda po razvrstitvi SZO pa 94 %, 90 % oz. 81 %.

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s PAH (uporabljen v kombinaciji z epoprostenolom)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila narejena pri 267 bolnikih s PAH, stabiliziranih na intravenskem epoprostenolu. Med bolniki s PAH so bili takšni s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo (212/267, 79 %) in takšni s PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva (55/267, 21 %). Večina bolnikov je bila izhodiščno v funkcijskem razredu II (68/267, 26 %) ali III (175/267, 66 %) po razvrstitvi SZO; manj bolnikov je bilo v razredu I (3/267, 1 %) ali IV (16/267, 6 %); za nekaj bolnikov (5/267, 2 %) funkcijski razred po SZO ni bil znan. Bolnike so randomizirali na placebo ali sildenafil (v fiksni titraciji najprej 20 mg, nato 40 mg in 80 mg trikrat na dan, kot so ga prenašali), uporabljen v kombinaciji z intravenskim epoprostenolom.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene med 6-minutnim testom hoje, od izhodišča do 16. tedna. Sildenafil je v primerjavi s placebom statistično pomembno koristil, kar zadeva razdaljo, prehojeno v 6 minutah. Povprečno za placebo korigirano podaljšanje prehojene razdalje je bilo s sildenafilom 26 metrov (95 % IZ: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). Pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo ≥ 325 metrov je bil učinek zdravljenja 38,4 metra v korist sildenafilu; pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo < 325 metrov je bil učinek zdravljenja 2,3 metra v korist placeba. Za bolnike s primarno PAH je bil učinek zdravljenja 31,1 metra, za bolnike s PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, pa 7,7 metra. Glede na majhno velikost vzorca je razlika v rezultatih med tema randomiziranima podskupinama lahko nastala slučajno.

Bolnikom, ki so dobivali sildenafil, se je povprečni pljučni arterijski tlak statistično pomembno znižal v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Ugotovljeni povprečni za placebo korigirani učinek zdravljenja je bil -3,9 mmHg v korist sildenafilu (95 % IZ: -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$). Sekundarni opazovani dogodek je bil čas do kliničnega poslabšanja, ki je definiran kot čas od randomizacije do prvega pojava kliničnega poslabšanja (smrt, presaditev pljuč, začetek zdravljenja z bosentanom, ali klinično poslabšanje, ki zahteva spremembo pri zdravljenju z epoprostenolom). Zdravljenje s sildenafilom je znatno podaljšalo čas do kliničnega poslabšanja PAH v primerjavi s placebom ($p = 0,0074$). V skupini s placebom je 23 preiskovancev (17,6 %) doživelo klinično poslabšanje v primerjavi z 8 preiskovanci v skupini s sildenafilom (6,0 %).

Podatki o dolgoročnem preživetju za študijo, v kateri so bolniki prejeli še epoprostenol

Bolniki, vključeni v študijo, v kateri so kot dodatno zdravljenje prejeli še epoprostenol, so bili primerni za dolgoročno odprto podaljšano študijo. Po 3 letih je 68 % bolnikov prejelo zdravljenje z odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 134 bolnikov dobivalo zdravljenje Revatio, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-, 2- in 3-letno preživetje, ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 92 %, 81 % in 74 %.

Učinkovitost in varnost pri odraslih bolnikih s PAH (uporabljen v kombinaciji z bosentanom)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila narejena pri 103 klinično stabilnih preiskovancih s PAH (funkcijskega razreda II in III po SZO), ki so se z bosentanom zdravili najmanj tri mesece. Med bolniki s PAH so bili takšni s primarno PAH in z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH. Bolnike so randomizirali na placebo ali sildenafil (20 mg trikrat na dan) v kombinaciji z bosentanom (62,5–125 mg dvakrat na dan). Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje pri 6MWD od izhodišča do 12. tedna. Rezultati kažejo, da pri sildenafilu (20 mg trikrat na dan) (13,62 m; 95 % IZ: -3,89 do 31,12) in placebo (14,08 m; 95 % IZ: -1,78 do 29,95) ni pomembne razlike v povprečni spremembi od izhodišča pri 6MWD.

Razlike v 6MWD pa so opazili pri bolnikih s primarno PAH in z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH. Pri preiskovancih s primarno PAH (67 preiskovancev) je bila povprečna sprememba od izhodišča 26,39 m (95 % IZ: 10,70 do 42,08) v skupini s sildenafilom in 11,84 m (95 % IZ: -8,83 do 32,52) v skupini s placebom. Pri preiskovancih z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH (36 preiskovancev) pa je bila povprečna sprememba od izhodišča -18,32 m (95 % IZ: -65,66 do 29,02) v skupini s sildenafilom in 17,50 m (95 % IZ: -9,41 do 44,41) v skupini s placebom.

Na splošno so bili neželeni učinki med skupinama (sildenafil in bosentan v primerjavi s samim bosentanom) podobni in skladni z znanim varnostnim profilom sildenafilu, kadar se uporablja kot samostojno zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Učinki na umrljivost pri odraslih s PAH

Študijo za preučitev učinkov različnih velikosti odmerkov sildenafilu na umrljivost pri odraslih s PAH so opravili po tem, ko so opazili večje tveganje za umrljivost pri pediatričnih bolnikih, ki so v dolgoročnem podaljšanju pediatričnega kliničnega preskušanja na podlagi telesne mase jemali velik odmerek sildenafilu trikrat na dan, v primerjavi s tistimi, ki so jemali manjši odmerek (glejte spodaj Pediatrična populacija – Pljučna arterijska hipertenzija – Razširjeni podatki, pridobljeni v daljšem obdobju).

Študija je bila randomizirana, dvojno slepa študija z vzporednima skupinama pri 385 odraslih s PAH. Bolnike so naključno razporedili v razmerju 1 : 1 : 1 v eno od 3 skupin odmerjanja (5 mg trikrat na dan (4-krat manj od priporočenega odmerka), 20 mg trikrat na dan (priporočeni odmerek) in 80 mg trikrat na dan (4-kratnik priporočenega odmerka)). Večina preiskovancev se predhodno še ni zdravila zaradi PAH (83,4 %). Pri večini preiskovancev je bila etiologija PAH idiopatska (71,7 %). Najpogostejši funkcijski razred po SZO je bil razred III (57,7 % preiskovancev). Vse 3 skupine so bile dobro uravnotežene glede izhodiščnih demografskih značilnosti, anamneze zdravljenja PAH in etiologije PAH v stratumih ter glede kategorij funkcijskih razredov po SZO.

Stopnje umrljivosti so bile 26,4 % (n = 34) pri odmerku 5 mg trikrat na dan, 19,5 % (n = 25) pri odmerku 20 mg trikrat na dan in 14,8 % (n = 19) pri odmerku 80 mg trikrat na dan.

Pediatrična populacija

Pljučna arterijska hipertenzija

Skupno 234 preiskovancev, starih od 1 leta do 17 let, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji z vzporednima skupinama, v kateri je bil uporabljen niz odmerkov. Preiskovanci (38 % moških in 62 % žensk) so imeli telesno maso ≥ 8 kg, in so imeli primarno pljučno hipertenzijo (PPH) [33 %] ali PAH kot posledico prirojenega srčnega obolenja [sistemsko-pljučni spoj 37 %, odprava težave s kirurškim posegom 30 %]. V tem preskušanju je bilo 63 od 234 (27 %) bolnikov starih < 7 let (majhen odmerek sildenafilila = 2; srednji odmerek = 17; velik odmerek = 28; placebo = 16), 171 od 234 (73 %) bolnikov pa je bilo starih 7 let ali več (majhen odmerek sildenafilila = 40; srednji odmerek = 38; in velik odmerek = 49; placebo = 44). Večina preiskovancev se je na začetku uvrščala v funkcijski razred I po razvrstitvi SZO (75/234, 32 %) ali razred II (120/234, 51 %); manj bolnikov se je uvrščalo v razred III (35/234, 15 %) ali IV (1/234, 0,4 %); pri nekaj bolnikih (3/234, 1,3 %) funkcijski razred po SZO ni bil znan.

Bolniki pred tem niso bili deležni nikakršnega posebnega zdravljenja PAH, uporaba prostaciklina, prostaciklinskih analogov in antagonistov endotelinskih receptorjev med študijo ni bila dovoljena, prav tako pa ni bila dovoljena sočasna uporaba arginina, nitratov, antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa in močnih zaviralcev CYP450 3A4.

Glavni namen raziskave je bil oceniti učinkovitost 16 tednov trajajočega zdravljenja s peroralno uporabljanim sildenafilom pri pediatričnih preiskovancih za izboljšanje zmoglosti prenašanja napora, kot se jo meri s preskusom srčnoplučne obremenitve (CPET - cardiopulmonary exercise test) pri bolnikih, ki so bili glede na razvoj sposobni opravljati ta preskus (n = 115). Sekundarni opazovani dogodki so obsegali hemodinamsko spremljanje, ocenjevanje simptomov, funkcijski razred po SZO, spremembe osnovnega zdravljenja in meritve, povezane s kakovostjo življenja.

Preiskovanci, zdravljeni s sildenafilom, so bili razporejeni v eno izmed treh skupin, režim zdravljenja z majhnimi odmerki (10 mg), srednjimi (10-40 mg) ali velikimi odmerki (20-80 mg) zdravila Revatio, ki so ga prejeli trikrat na dan, ali s placebom. Dejanski odmerki, ki so jih bolniki znotraj skupin prejeli, so bili odvisni od telesne mase (glejte poglavje 4.8). Delež preiskovancev, ki so na začetku prejeli podporno zdravljenje (antikoagulate, digoksin, zaviralce kalcijevih kanalčkov, diuretike in/ali kisik), je bil podoben v združeni skupini, ki je prejela sildenafil (47,7 %) in v skupini, ki je prejela placebo (41,7 %).

Glavni opazovani dogodek je bil s placebom korigiran odstotek spremembe pri največji vrednosti VO_2 glede na izhodiščno vrednost do 16. tedna, kar so ocenjevali s CPET pri skupinah z vsemi odmerki (Preglednica 2). CPET je bilo mogoče ovrednotiti pri skupno 106 izmed 234 (45 %) preiskovancev, v tem številu pa so bili zajeti otroci, stari ≥ 7 let, ki so bili glede na stopnjo razvoja sposobni opraviti preskus. Otroke v starosti < 7 let (vsi odmerki sildenafilila = 47; placebo = 16) je bilo mogoče ovrednotiti le glede sekundarnih opazovanih dogodkov. Povprečne izhodiščne vrednosti največjega volumna porabljenega kisika (VO_2) so bile primerljive v vseh skupinah, v katerih so preiskovanci prejeli sildenafil (17,37 do 18,03 ml/kg/min), v skupini, ki je prejela placebo, pa so bile malo večje (20,02 ml/kg/min). Rezultati glavne analize (vsi odmerki v primerjavi s placebom) niso bili

statistično pomembni ($p = 0,056$) (glejte Preglednico 2). Ocenjena razlika med povprečnim odmerkom sildenafilu in placebo je znašala 11,33 % (95 % IZ: 1,72 do 20,94) (glejte Preglednico 2).

Preglednica 2: S placebo korigiran % spremembe glede na izhodiščno vrednost pri največji vrednosti VO_2 v skupini, ki je prejela aktivno zdravilo

Skupina z določenim načinom zdravljenja	Ocenjena razlika	95 % interval zaupanja
Majhen odmerek (n = 24)	3,81	-6,11, 13,73
Srednji odmerek (n = 26)	11,33	1,72, 20,94
Velik odmerek (n = 27)	7,98	-1,64, 17,60
Vsi odmerki (n = 77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19, 15,60

n = 29 za skupino, ki je prejela placebo

Ocene, temelječe na ANCOVA, s prilagoditvami za kovariate izhodiščne največje vrednosti VO_2 , etiologijo in skupino z določeno telesno maso

Pri indeksu žilnega upora v pljučih (PVRI - pulmonary vascular resistance index) in pri povprečnem arterijskem tlaku v pljučih (mPAP - mean pulmonary arterial pressure) so opazili z odmerkom povezana izboljšanja. Tako v skupini, ki je prejela srednji odmerek, kot tudi v skupini, ki je prejela velik odmerek sildenafilu, so ugotovili zmanjšanje žilnega upora v pljučih v primerjavi s placebo, in sicer za 18 % (95 % IZ: 2 % do 32 %) oziroma 27 % (95 % IZ: 14 % do 39 %); medtem ko v skupini, ki je prejela majhen odmerek, niso opazili nobene pomembne razlike v primerjavi s placebo (razlika v obsegu 2 %). V skupinah, ki sta prejemale sildenafil v srednjem in velikem odmerku, so ugotovili spremembe pri povprečnem arterijskem tlaku v pljučih glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebo, in sicer v obsegu -3,5 mm Hg (95 % IZ: -8,9, 1,9) oziroma -7,3 mm Hg (95 % IZ: -12,4, -2,1); medtem ko so pri skupini, ki je prejela majhen odmerek, ugotovili le majhno spremembo v primerjavi s placebo (razlika v obsegu 1,6 mm Hg). Izboljšanja so opazili pri srčnem indeksu pri vseh treh skupinah, ki so prejemale sildenafil v primerjavi s placebo, in sicer za 10 % pri skupini, ki je prejela majhen odmerek, za 4 % pri skupini, ki je prejela srednji odmerek, oziroma za 15 % pri skupini, ki je prejela velik odmerek.

Pomembna izboljšanja pri funkcijskem razredu so ugotovili le pri preiskovancih, ki so prejeli velik odmerek sildenafilu v primerjavi s placebo. Razmerja obetov za skupine z majhnim, srednjim in velikim odmerkom v primerjavi s placebo so znašala 0,6 (95 % IZ: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % IZ: 0,75, 6,69) oziroma 4,52 (95 % IZ: 1,56, 13,10).

Razširjeni podatki, pridobljeni v daljšem obdobju

Od 234 pediatričnih preiskovancev, ki so se zdravili v kratkoročni, s placebo nadzorovani študiji, jih je bilo 220 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Preiskovanci, ki so v kratkoročni študiji prejeli placebo, so bili randomizirani v skupine, ki so se zdravile s sildenafilom: preiskovanci s telesno maso ≤ 20 kg so nadaljevali v skupinah s srednjim ali velikim odmerkom (1 : 1), preiskovanci s telesno maso > 20 kg pa v skupinah z majhnim, srednjim ali velikim odmerkom (1 : 1 : 1). Od skupno 229 preiskovancev, ki so prejeli sildenafil, je bilo v skupini z majhnim odmerkom 55 preiskovancev, v skupini s srednjim odmerkom 74 preiskovancev, v skupini z velikim odmerkom pa 100 preiskovancev. Pri kratko- in dolgoročnih študijah je celotno trajanje zdravljenja od začetka dvojno slepe faze za posamezne preiskovance znašalo od 3 do 3.129 dni. V skupini s sildenafilom je bila mediana trajanja zdravljenja s sildenafilom 1.696 dni (pri čemer je bilo izključenih 5 preiskovancev, ki so v dvojno slepi fazi prejeli placebo in jih niso zdravili v dolgoročni podaljšani študiji).

Kaplan-Meierjeva ocena preživetja po 3 letih pri bolnikih, pri katerih je telesna masa na začetku znašala > 20 kg, je bila ocenjena kot 94 %, 93 % in 85 % pri preiskovancih v skupinah z majhnim, srednjim oziroma velikim odmerkom; pri bolnikih, pri katerih je telesna masa na začetku znašala

≤ 20 kg, je bila ocena preživetja 94 % in 93 % pri preiskovancih v skupinah s srednjim oziroma velikim odmerkom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Med študijo so poročali o skupno 42 smrtih, bodisi med zdravljenjem ali pa v okviru spremljanja preživetja. 37 smrti se je pojavilo pred odločitvijo Odbora za preverjanje podatkov (DMC – data monitoring committee), da se pri preiskovancih opravi titracija na manjši odmerek, kar je temeljilo na opaženem neravnovesju umrljivosti pri večjih odmerkih sildenafil. Med temi 37 primeri smrti je bilo število smrti (%) v skupini z majhnim odmerkom sildenafil 5/55 (9,1 %), v skupini s srednjim odmerkom 10/74 (13,5 %) in v skupini z velikim odmerkom 22/100 (22 %). Pozneje so poročali o dodatnih 5 primerih smrti. Vzroki smrti so bili povezani s PAH. Pri pediatričnih bolnikih s PAH se ne sme uporabljati odmerkov, večjih od priporočenih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Največjo vrednost VO_2 so ocenili 1 leto po začetku s placebom nadzorovane študije. Izmed tistih preiskovancev, zdravljenih s sildenafilom, ki so bili glede na razvoj sposobni opraviti CPET, pri 59 izmed 114 preiskovancev (52 %) niso ugotovili nobenih odstopanj pri največji vrednosti VO_2 od začetka uporabe sildenafil. Podobno se je pri 191 od 229 preiskovancev (83 %), ki so prejeli sildenafil, po enem letu ocenjevanja funkcijski razred po SZO ohranil ali izboljšal.

Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčkih

Izvedena je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z dvema krakoma in vzporedno skupino pri 59 novorojenčkih s persistentno pljučno hipertenzijo (PPHN – persistent pulmonary hypertension of the newborn) ali hipoksično respiratorno odpovedjo (HRF – hypoxic respiratory failure) in s tveganjem za PPHN z oksigenacijskim indeksom (OI – oxygenation index) > 15 in < 60 . Primarni cilj študije je bila ocena učinkovitosti in varnosti intravensko apliciranega sildenafil, dodanega terapiji z vdihavanjem dušikovega oksida (iNO – inhaled nitric oxide), v primerjavi s samostojno aplikacijo iNO.

Druga glavna opazovana dogodka sta bila stopnja neuspešnosti zdravljenja, definirana kot potreba po dodatnem zdravljenju PPHN, potreba po zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO – extracorporeal membrane oxygenation) ali smrt tekom študije; in čas zdravljenja z iNO po uvedbi intravenskega preiskovanega zdravila pri bolnikih brez neuspešnega zdravljenja. Razlika v stopnji neuspešnosti zdravljenja med dvema preučevanima skupinama ni bila statistično pomembna (27,6 % in 20,0 % pri skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil v primerjavi s skupino, ki je prejela iNO + placebo). Za bolnike brez neuspešnega zdravljenja, je bil povprečen čas zdravljenja z iNO po uvedbi intravenskega preiskovanega zdravila enak, približno 4,1 dni, za obe preučevani skupini.

Poročali so o neželenih učinkih povzročenih z zdravljenjem in resnih neželenih učinkih pri 22 (75,9 %) in 7 (24,1 %) bolnikih v skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil in pri 19 (63,3 %) ter 2 (6,7 %) bolnikih v skupini, ki je prejela iNO + placebo. Najpogosteje poročani neželeni učinki povzročeni z zdravljenjem so bili hipotenzija (8 [27,6 %] bolnikov), hipokaliemija (7 [24,1 %] bolnikov), anemija in odtegnitveni sindrom (4 [13,8 %] bolniki z vsakim neželenim učinkom) in bradikardija (3 [10,3 %] bolniki) v skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil ter pnevmotoraks (4 [13,3 %] bolniki), anemija, edem, hiperbilirubinemija, povečane vrednosti C-reaktivnega proteina ter hipotenzija (3 [10,0 %] bolniki z vsakim neželenim učinkom) v skupini, ki je prejela iNO + placebo (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sildenafil se hitro absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže v 30 do 120 minutah (mediana 60 minut) po peroralni uporabi na prazen želodec. Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost je 41 % (razpon: od 25 do 63 %). Po peroralni uporabi sildenafil trikrat na dan se AUC in C_{max} v priporočenem razponu odmerkov (od 20 do 40 mg) večata sorazmerno z odmerkom. Po peroralnih odmerkih 80 mg trikrat na dan so opazili povečanje koncentracije sildenafil v plazmi, ki je bilo več kot odmerku sorazmerno. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je bila peroralna biološka

uporabnost sildenafilu ob 80 mg trikrat na dan v povprečju za 43 % (90 % IZ: od 27 do 60 %) večja kot ob manjših odmerkih.

Če sildenafil zaužijemo s hrano, se hitrost absorpcije zmanjša s povprečno zakasnitvijo t_{max} 60 minut in povprečnim zmanjšanjem C_{max} za 29 %, delež absorpcije pa se pomembneje ne zmanjša (zmanjšanje AUC za 11 %).

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve (V_{ss}) sildenafilu v stanju dinamičnega ravnovesja je 105 l, kar kaže, da se sildenafil porazdeli v tkiva. Po peroralnih odmerkih 20 mg trikrat na dan je povprečna največja celotna koncentracija sildenafilu v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 113 ng/ml. Sildenafil in njegov glavni krožeči N-dezmetilni presnovek sta približno 96 % vezana na beljakovine v plazmi. Vezava na beljakovine ni odvisna od celotne koncentracije zdravila.

Biotransformacija

Sildenafil v glavnem odstranjujeta jetrna mikrosomska izoenzima CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (v manjši meri). Glavni presnovek v obtoku nastane z N-demetilacijo sildenafilu. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna selektivnosti sildenafilu, njegov vpliv na PDE5 pa *in vitro* pomeni približno 50 % vpliva matičnega zdravila. N-dezmetilni presnovek se presnovi naprej; razpolovni čas terminalne faze je približno 4 ure. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je koncentracija N-dezmetilnega presnovka v plazmi približno 72 % koncentracije sildenafilu po uporabi 20 mg trikrat na dan (kar pomeni 36 % prispevek k farmakološkemu učinku sildenafilu). Posledični vpliv na učinkovitost ni znan.

Izločanje

Celotni telesni očistek sildenafilu je 41 l/h in razpolovni čas terminalne faze je od 3 do 5 ur. Sildenafil se po peroralni in intravenski uporabi izloči v obliki presnovkov, pretežno v blatu (približno 80 % peroralnega odmerka) in v manjši meri v urinu (približno 13 % peroralnega odmerka).

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Zdravi starejši prostovoljci (stari 65 let ali več) so imeli manjši očistek sildenafilu, zato je bila koncentracija sildenafilu in aktivnega N-dezmetilnega presnovka v plazmi pri njih približno 90 % večja kot pri mlajših zdravih prostovoljcih (starih od 18 do 45 let). Zaradi starostnih razlik v vezavi na beljakovine v plazmi so se ustrezne plazemske koncentracije prostega sildenafilu povečale za približno 40 %.

Ledvična insuficienca

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min) se farmakokinetika sildenafilu po enem posamičnem 50 mg peroralnem odmerku ni spremenila. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bil očistek sildenafilu manjši. Zaradi tega se je v primerjavi s prostovoljci brez okvare ledvic enake starosti AUC povečala za 100 % in C_{max} za 88 %. Poleg tega sta se pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic pomembno povečali AUC (za 200 %) in C_{max} (za 79 %) N-dezmetilnega presnovka.

Insuficienca jeter

Pri prostovoljcih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu) je bil očistek sildenafilu manjši, zato je bila AUC za 85 % večja, C_{max} pa za 47 % večja kot pri prostovoljcih primerljive starosti brez okvare jeter. Poleg tega so pri preiskovancih s cirozo ugotovili pomembno večji AUC (za 154 %) in C_{max} (za 87 %) N-dezmetilnega presnovka kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Farmakokinetika sildenafilu pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ni raziskana.

Populacijska farmakokinetika

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je bila povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v proučevanem območju od 20 do 80 mg trikrat na dan od 20 do 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih. C_{min} je bila dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih. Oba izsledka kažeta, da je pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo očistek sildenafilila manjši in/ali njegova peroralna biološka uporabnost večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Pediatrična populacija

V analizi farmakokinetičnega profila sildenafilila pri bolnikih, ki so bili vključeni v pediatrična klinična preskušanja, se je pokazalo, da je telesna masa dober napovedni dejavnik izpostavljenosti zdravilu pri otrocih. Ocenjeno je bilo, da se vrednosti razpolovnega časa koncentracij sildenafilila v plazmi gibljejo v območju od 4,2 do 4,4 ure za območje telesnih mas od 10 do 70 kg, pri teh vrednostih pa niso ugotovili nobenih razlik, ki bi jih lahko imeli za klinično pomembne. C_{max} po enkratnem peroralno uporabljenem 20 mg odmerku sildenafilila je bila ocenjena na 49, 104 oziroma 165 ng/ml za 70, 20 oziroma 10 kg bolnike. C_{max} po enkratnem peroralno uporabljenem 10 mg odmerku sildenafilila je bila ocenjena na 24, 53 oziroma 85 ng/ml za 70, 20 oziroma 10 kg bolnike. T_{max} je bila ocenjena na približno 1 uro in je bila skoraj neodvisna od telesne mase.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenosti, ki je približno petdesetkrat presejala pričakovano izpostavljenost ob odmerku 20 mg trikrat na dan pri človeku, so pri mladičih podgan, tretiranih pred skotitvijo in po njej s 60 mg sildenafilila/kg, ugotovili zmanjšanje velikosti legla, manjšo telesno maso mladičev 1. dan in manjše 4-dnevno preživetje. Učinke v predkliničnih študijah so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti na živalih ni bilo neželenih učinkov, ki bi lahko bili povezani s klinično uporabo, in ki ne bi bili opaženi tudi pri kliničnih študijah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrogenfosfat (brezvodni)
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/aluminija z 90 tabletami.

Pakiranje z 90 tabletami v škatli.

90 x 1 tableta v perforiranem enoodmernem pretisnem omotu iz PVC/aluminija.

Pretisni omoti iz PVC/aluminija s 300 tabletami.

Pakiranje s 300 tabletami v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. oktober 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 23. september 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Revatio 0,8 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 0,8 mg sildenafilu v obliki sildenafilijevega citrata. Ena 20 ml viala vsebuje 12,5 ml raztopine (10 mg sildenafilu v obliki sildenafilijevega citrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje
bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revatio raztopina za injiciranje je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov (≥ 18 let) s pljučno arterijsko hipertenzijo, ki imajo trenutno predpisano peroralno obliko zdravila Revatio, vendar peroralnega zdravljenja začasno ne morejo prejemati, a so sicer klinično in hemodinamsko stabilni.

Peroralna oblika zdravila Revatio je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev. Učinkovitost je dokazana pri primarni pljučni hipertenziji in pljučni hipertenziji, ki spremlja bolezen vezivnega tkiva.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije. Če se klinično stanje kljub zdravljenju z Revatiom poslabša, je treba pretehtati druge možnosti zdravljenja.

Revatio raztopino za injiciranje je treba uporabiti pri bolnikih, ki že imajo predpisano peroralno obliko zdravila Revatio, in sicer kot nadomestilo za peroralno obliko zdravila v primerih, ko bolniki začasno ne morejo prejemati peroralnega zdravljenja z zdravilom Revatio.

Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 12,5 ml (10 mg) trikrat na dan, nista bili dokazani.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 10 mg (kar ustreza 12,5 ml) trikrat na dan v intravenski bolusni injekciji (glejte poglavje 6.6).

Revatio raztopina za injiciranje v odmerku 10 mg predvidoma doseže takšno izpostavljenost sildenafilu in njegovemu N-dezmetilnemu presnovku ter takšne farmakološke učinke, ki so primerljivi s peroralnim odmerkom 20 mg.

Bolniki, ki uporabljajo druga zdravila

Na splošno je treba vsako prilagoditev odmerka izvesti šele po natančni oceni koristi in tveganja. O zmanjšanju odmerka na 10 mg dvakrat na dan je treba razmisliti pri bolnikih, ki dobijo sildenafil in že prejemajo zaviralce CYP3A4, npr. eritromicin ali sakvinavir. Zmanjšanje odmerka na 10 mg enkrat na dan je priporočljivo v primeru sočasne uporabe z močnejšimi zaviralci CYP3A4, npr. s klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom. Za uporabo sildenafil skupaj z najmočnejšimi zaviralci encima CYP3A4 glejte poglavje 4.3. Morebiti bo potrebna prilagoditev odmerka sildenafil med sočasno uporabo z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Klinična učinkovitost, merjena s prehojeno razdaljo v 6 minutah, je pri starejših bolnikih lahko manjša.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic – tudi pri tistih s hudo okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) – na začetku zdravljenja odmerka ni treba prilagoditi. Le če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro, je treba po natančni oceni koristi in tveganj razmisliti o zmanjšanju odmerka na 10 mg dvakrat na dan.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter (razred A in B po Child-Pughu) na začetku zdravljenja odmerka ni treba prilagoditi. Le če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro, je treba po natančni oceni koristi in tveganj razmisliti o zmanjšanju odmerka na 10 mg dvakrat na dan.

Revatio je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Revatio raztopina za injiciranje ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let. Pri novorojenčkih s persistentno pljučno hipertenzijo se sildenafil ne sme uporabljati izven obsega odobrenih indikacij, saj je tveganje zdravljenja večje od koristi (glejte poglavje 5.1).

Prekinitev zdravljenja

Omejeni podatki kažejo, da nenadne prekinitve uporabe peroralne oblike zdravila Revatio ne spremlja povratno poslabšanje pljučne arterijske hipertenzije. Da pa bi preprečili nenadno klinično poslabšanje med prekinitvijo, je odmerek treba zmanjševati postopoma. Med obdobjem ukinjanja zdravila je priporočljiv intenzivnejši nadzor.

Način uporabe

Revatio raztopina za injiciranje je namenjena za intravensko uporabo v bolusni injekciji. Za navodila za uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida (npr. z amilnitritom) ali nitrati v kakršnikoli obliki zaradi hipotenzivnih učinkov nitratov (glejte poglavje 5.1).

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija z najmočnejšimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirjem) (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Ker varnost sildenafilu ni raziskana v naslednjih podskupinah bolnikov, je uporaba sildenafilu pri le-teh kontraindicirana:

- s hudo okvaro jeter,
- z anamnezo o nedavni možganski kapi ali miokardnem infarktu,
- s hudo hipotenzijo (krvni tlak < 90/50 mmHg) ob uvedbi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kliničnih podatkov o intravenski uporabi sildenafilu pri klinično ali hemodinamsko nestabilnih bolnikih ni. Zato uporaba tega zdravila pri takšnih bolnikih ni priporočljiva.

Učinkovitost zdravila Revatio ni ugotovljena pri bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo (funkcijski razred IV). Če se klinično stanje poslabša, je treba razmisliti o uporabi zdravil, ki pridejo v poštev v hudi fazi bolezni (npr. epoprostenol) (glejte poglavje 4.2).

Razmerje med koristjo in tveganjem sildenafilu ni bilo preverjeno pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo v funkcijskem razredu I po SZO.

Študije s sildenafilom so izvedli pri oblikah pljučne arterijske hipertenzije, ki je bila sorodna primarni (idiopatski), povezana z boleznimi vezivnega tkiva ali sorodna oblikam PAH, povezanim s prirojenim srčnim obolenjem (glejte poglavje 5.1). Uporaba sildenafilu pri drugih oblikah PAH ni priporočljiva.

Retinitis pigmentosa

Varnost sildenafilu ni raziskana pri bolnikih z znanimi dednimi degenerativnimi boleznimi mrežnice, npr. pri *retinitis pigmentosa* (manjši del teh bolnikov ima genetsko motnjo mrežničnih fosfodiesteraz), zato uporaba sildenafilu pri njih ni priporočljiva.

Vazodilatacijski učinki

Preden zdravnik predpiše sildenafil, mora natančno razmisliti, ali bi blagi do zmerni vazodilatacijski učinki sildenafilu lahko imeli neželene posledice za bolnike z določenimi že obstoječimi boleznimi, npr. hipotenzijo, pomanjkanjem tekočine, hudo obstrukcijo iztočnega dela levega prekata ali motnjami avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Srčnožilni dejavniki tveganja

V obdobju trženja so v časovni povezanosti s sildenafilom, uporabljenim za erektilno disfunkcijo pri moških, poročali o resnih kardiovaskularnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom, nestabilno angino pektoris, nenadno srčno smrtjo, ventrikularno aritmijo, cerebrovaskularno krvavitvijo, tranzitorno ishemično atako, hipertenzijo in hipotenzijo. Večina teh bolnikov (ne pa vsi) je imela že prej obstoječe kardiovaskularne dejavnike tveganja. Številni dogodki so se zgodili med ali kmalu po spolnem odnosu, nekateri pa kmalu po uporabi sildenafilu, brez spolne dejavnosti. Ali so ti dogodki neposredno povezani s temi ali pa z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

Priapizem

Sildenafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomskimi deformacijami penisa (npr. z angulacijo, kavernožno fibrozo ali Peyronijevo boleznijo) in pri bolnikih z določenimi boleznimi, ki povzročajo nagnjenost k priapizmu (npr. s srpastocelično anemijo, multiplim mielomom ali levkemijo).

V obdobju trženja so pri sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah in priapizmu. Če pride do erekcije, ki traja dlje kot 4 ure, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in stalne izgube spolne potence (glejte poglavje 4.8).

Vazookluzivne krize pri bolnikih z anemijo srpastih celic

Sildenafil se ne sme uporabljati pri bolnikih s pulmonarno hipertenzijo in spremljajočo anemijo srpastih celic. V klinični študiji so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Revatio, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pogosteje poročali o primerih vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale hospitalizacijo in, ki so vodile v predčasni zaključek študije.

Vizualni dogodki

V povezavi z jemanjem sildenafil in drugih zaviralcev PDE5 so spontano poročali o primerih okvar vida. V povezavi z jemanjem sildenafil in drugih zaviralcev PDE5 so spontano in med opazovalno študijo poročali o primerih nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije, redke bolezni (glejte poglavje 4.8).

V primeru kakršnekoli nenadne okvare vida je treba zdravljenje nemudoma prekiniti ter razmisliti o alternativnem zdravljenju (glejte poglavje 4.3).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa

Sildenafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo antagonist receptorjev alfa, kajti takšna sočasna uporaba lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Da bo možnost za posturalno hipotenzijo čim manjša, morajo biti bolniki, zdravljeni z antagonistom alfa, pred uvedbo sildenafil hemodinamsko stabilni. Zdravniki morajo bolnikom svetovati, kako naj ravnajo, če doživijo simptome posturalne hipotenzije.

Motnje strjevanja krvi

Študije s humanimi trombociti kažejo, da sildenafil stopnjuje antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida *in vitro*. Podatkov o varnosti uporabe sildenafil pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali z aktivno peptično razjedo ni. Zato smejo takšni bolniki sildenafil dobiti le po natančnem pretehtanju koristi in tveganj.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo lahko obstaja večje tveganje za krvavitev v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki že uporabljajo antagonist vitamina K; to še zlasti velja za bolnike s pljučno arterijsko hipertenzijo, ki je posledica bolezni vezivnega tkiva.

Venookluzivna bolezen

Podatkov o sildenafilu pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s pljučno venookluzivno boleznijo, ni. So pa pri uporabi pri takšnih bolnikih poročali o primerih smrtno nevarnega pljučnega edema ob uporabi vazodilatatorjev (predvsem prostaciklina). Če se med uporabo sildenafil pri bolnikih s pljučno hipertenzijo pojavijo znaki pljučnega edema, je zato treba razmisliti o možnosti spremljajoče venookluzivne bolezni.

Uporaba sildenafil z bosentanom

Učinkovitost sildenafil pri bolnikih, ki že prejemanje z bosentanom, ni bila zanesljivo dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Sočasna uporaba z drugimi zaviralci PDE5

Varnosti in učinkovitosti sildenafil, uporabljenega hkrati z drugimi zaviralci PDE5, vključno z zdravilom Viagra, pri bolnikih s PAH niso raziskali, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če ni navedeno drugače, so bile študije medsebojnega delovanja opravljene pri zdravih odraslih moških, ki so uporabljali peroralni sildenafil. Ti izsledki so pomembni za druge populacije in načine uporabe.

Učinki drugih zdravil na intravenski sildenafil

Po napovedih farmakokinetičnega modela bi morala biti medsebojna delovanja z zaviralci CYP3A4 manjša kot po peroralni uporabi sildenafilu. Obseg medsebojnega delovanja naj bi bil pri intravenskem sildenafilu po pričakovanjih manjši, ker so medsebojna delovanja pri peroralnem sildenafilu vsaj deloma posledica presnove prvega prehoda po peroralni uporabi.

Učinki drugih zdravil na peroralni sildenafil

Študije in vitro

Presnova sildenafilu v glavnem poteka z izooblikama 3A4 (glavna pot) in 2C9 (manj pomembna pot) citokroma P450 (CYP). Zato lahko zaviralci teh izoencimov očistek sildenafilu zmanjšajo, njihovi induktorji pa ga lahko povečajo. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavji 4.2 in 4.3.

Študije in vivo

Ocenjena je bila sočasna uporaba peroralnega sildenafilu in intravenskega epoprostenola (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Učinkovitost in varnost sočasne uporabe sildenafilu in drugih zdravil za pljučno arterijsko hipertenzijo (npr. ambrisentana, iloprost) nista bili raziskani v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Zato je v primeru sočasne uporabe potrebna previdnost.

Varnost in učinkovitost sildenafilu, uporabljenega hkrati z drugimi zaviralci PDE5, pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo nista raziskani (glejte poglavje 4.4).

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz kliničnih preskušanj pri pljučni arterijski hipertenziji je pokazala, da se očistek sildenafilu zmanjša in/ali se njegova peroralna biološka uporabnost poveča, če je uporabljen sočasno s substrati CYP3A4 ali kombinacijo substratov CYP3A4 in antagonistov beta. To so bili edini dejavniki, ki so pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo statistično značilno vplivali na farmakokinetiko peroralnega sildenafilu. V primerjavi z bolniki, ki niso dobivali substratov CYP3A4 oz. substratov CYP3A4 in antagonistov beta, je bila izpostavljenost sildenafilu pri prejemnikih substratov CYP3A4 večja za 43 %, pri prejemnikih substratov CYP3A4 in antagonistov beta pa za 66 %. Izpostavljenost sildenafilu je bila ob peroralnem odmerku 80 mg trikrat na dan 5-krat večja kot ob peroralnem odmerku 20 mg trikrat na dan. Ta razpon koncentracij zajema povečanje izpostavljenosti sildenafilu, ki so jo opazili v specifično zasnovanih študijah interakcij z zaviralci CYP3A4 (razen najmočnejših zaviralcev CYP3A4, kot so ketokonazol, itrakonazol, ritonavir).

Kaže, da induktorji CYP3A4 pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo močno vplivajo na peroralno farmakokinetiko sildenafilu. To je potrdila *in vivo* izvedena študija interakcij z induktorjem CYP3A4 bosentanom. Sočasna uporaba bosentana (zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in morda CYP2C19) v odmerku 125 mg dvakrat na dan in peroralnega sildenafilu v odmerku 80 mg trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja), 6 dni pri zdravih prostovoljcih je povzročila 63 % zmanjšanje AUC sildenafilu. Populacijska farmakokinetična analiza podatkov o sildenafilu pri odraslih bolnikih s PAH iz kliničnih preskušanj, vključno z 12-tedensko študijo za oceno učinkovitost in varnost peroralnega sildenafilu 20 mg trikrat na dan, kadar so ga dodajali stabilnemu odmerku bosentana (62,5–125 mg dvakrat na dan), je pokazala zmanjšanje izpostavljenosti sildenafilu ob sočasni uporabi z bosentanom, kar je podobno ugotovitvam pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Učinkovitost sildenafilu je treba natančno nadzirati pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo močne induktorje CYP3A4, npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževko ali rifampicin.

Sočasna uporaba zaviralca proteaze HIV ritonavirja (zelo močan zaviralec P450) v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan) in peroralnega sildenafilu (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 300 %, tj. 4-kratno, povečanje C_{max} sildenafilu in 1.000 %, tj. 11-kratno, povečanje AUC sildenafilu v plazmi. Po 24 urah je bila koncentracija sildenafilu v plazmi še vedno približno 200 ng/ml v primerjavi s približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafilu uporabljen sam. To se sklada z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrate P450. Glede na te farmakokinetične podatke je

sočasna uporaba sildenafilu z ritonavirjem pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralca proteaze HIV sakvinavirja, ki zavira CYP3A4, v stanju dinamičnega ravnovesja (1.200 mg trikrat na dan) in peroralnega sildenafilu (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 140 % povečanje C_{max} sildenafilu in 210 % povečanje AUC sildenafilu. Sildenafil ni vplival na farmakokinetiko sakvinavirja. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2.

Ob uporabi posamičnega 100 mg odmerka peroralnega sildenafilu hkrati z eritromicinom, zmernim zaviralcem CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan 5 dni) prišlo do 182 % povečanja sistemske izpostavljenosti (AUC) sildenafilu. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2. Pri zdravih moških prostovoljcih ni bilo opaziti učinkov azitromicina (3 dni po 500 mg na dan) na AUC, C_{max} , t_{max} , konstanto hitrosti eliminacije ali na poznejši razpolovni čas peroralnega sildenafilu oz. njegovega glavnega presnovka v obtoku. Prilaganje odmerka ni potrebno. Cimetidin (800 mg), zaviralec citokroma P450 in nespecifičen zaviralec CYP3A4, je ob sočasni uporabi s peroralnim sildenafilom (50 mg) pri zdravih prostovoljcih povzročil 56 % povečanje koncentracije sildenafilu v plazmi. Prilaganje odmerka ni potrebno.

Pri najmočnejših zaviralcih CYP3A4, npr. pri ketokonazolu in itraconazolu, bi lahko pričakovali učinke, podobne učinkom ritonavirja (glejte poglavje 4.3). Pričakovati je, da imajo zaviralci CYP3A4, kot so klaritromicin, telitromicin in nefazodon, učinek, ki je med učinkom ritonavirja in učinkom zaviralcev CYP3A4, kot so sakvinavir ali eritromicin; predpostavljajo sedemkratno povečanje izpostavljenosti. Zato je med uporabo zaviralcev CYP3A4 priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo, ki so prejeli peroralni sildenafil, je pokazala, da lahko sočasna uporaba antagonistov beta in substratov CYP3A4 v primerjavi z uporabo substratov CYP3A4 samih, dodatno poveča izpostavljenosti sildenafilu.

Sok grenivke šibko zavira presnovo s CYP3A4 v črevesni steni in lahko nekoliko poveča koncentracijo peroralnega sildenafilu v plazmi. Prilaganje odmerka ni potrebno, vendar pa hkratna uporaba soka grenivke in sildenafilu ni priporočljiva.

Posamični odmerki antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) niso vplivali na peroralno biološko uporabnost sildenafilu.

Sočasna uporaba peroralnih kontraceptivov (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) ni vplivala na peroralno farmakokinetiko sildenafilu.

Nikorandil je hibrid aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi njegove nitratne komponente obstaja možnost za močnejše interakcije s sildenafilom (glejte poglavje 4.3).

Učinki peroralnega sildenafilu na druga zdravila

Študije in vitro

Sildenafil je šibek zaviralec izoencimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

O interakcijah sildenafilu z nespecifičnimi zaviralci fosfodiesteraze, kakršna sta teofilin ali dipiridamol, ni podatkov.

Študije in vivo

Med sočasno uporabo peroralnega sildenafilu (50 mg) in tolbutamida (250 mg) ali varfarina (40 mg), ki se presnavljata s CYP2C9, ni bilo pomembnih interakcij.

Peroralni sildenafil ni pomembno vplival na izpostavljenost atorvastatinu (AUC se je povečala za 11 %), kar kaže, da nima klinično pomembnega vpliva na CYP3A4.

Med sildenafilom (posamičen peroralni odmerek 100 mg) in acenokumarolom niso opazili nobenih interakcij.

Peroralni sildenafil (50 mg) ni dodatno podaljšal časa krvavitve, podaljšanega zaradi acetilsalicilne kisline (150 mg).

Peroralni sildenafil (50 mg) ni stopnjeval hipotenzivnih učinkov alkohola pri zdravih prostovoljcih, ki so imeli povprečno največjo koncentracijo alkohola v krvi 80 mg/dl.

V študiji pri zdravih prostovoljcih je peroralni sildenafil v stanju dinamičnega ravnovesja (80 mg trikrat na dan) povzročil 50 % povečanje AUC bosentana (125 mg dvakrat na dan). Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz študije pri odraslih bolnikih s PAH na osnovnem zdravljenju z bosentanom (62,5-125 mg dvakrat na dan) je pokazala povečanje (20 %; 95 % IZ: 9,8-30,8) AUC bosentana ob sočasni uporabi s sildenafilom v stanju dinamičnega ravnovesja (20 mg trikrat na dan). To povečanje je bilo manjše kot pri zdravih prostovoljcih, ki so bosentan uporabljali sočasno z 80 mg sildenafila trikrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V specifični interakcijski študiji, v kateri so hipertenzivni bolniki dobivali peroralni sildenafil (100 mg) sočasno z amlodipinom, se je sistolični krvni tlak v ležečem položaju dodatno znižal za 8 mmHg. Ustrezno dodatno znižanje diastoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju je bilo 7 mmHg. To dodatno znižanje krvnega tlaka je bilo po velikosti podobno kot pri dajanju sildenafila samega zdravim prostovoljcem.

V treh specifičnih študijah interakcij med zdravili so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), stabiliziranim na zdravljenju z doksazosinom, dali antagonist receptorjev alfa doksazosin (4 mg ali 8 mg) sočasno s peroralnim sildenafilom (25 mg, 50 mg oz. 100 mg). V teh študijskih populacijah so opazili povprečno dodatno znižanje krvnega tlaka v ležečem položaju za 7/7 mmHg, 9/5 mmHg oz. 8/4 mmHg ter dodatno znižanje krvnega tlaka v stoječem položaju za 6/6 mmHg, 11/4 mmHg in 4/5 mmHg. Ko so sildenafil in doksazosin sočasno uporabili pri bolnikih, stabiliziranih na zdravljenju z doksazosinom, so poročali o redkih primerih simptomatske posturalne hipotenzije. Ta poročila so obsegala omotico in vrtoglavico, ne pa sinkope. Sočasna uporaba sildenafila pri bolnikih, ki dobivajo zdravljenje z antagonistami alfa, lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Sildenafil (v posamičnem peroralnem odmerku 100 mg) ni vplival na farmakokinetiko zaviralca proteaze HIV sakvinavirja (ki je substrat/zaviralec CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Znano je, da sildenafil učinkuje na pot dušikovega oksida/cGMP (glejte poglavje 5.1). S tem se sklada ugotovitev, da sildenafil okrepi hipotenzivno delovanje nitratov, zato je njegova sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida ali nitri v kakršnikoli obliki kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Riociguat: Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s sildenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Peroralni sildenafil nima klinično pomembnega vpliva na koncentracijo peroralnih kontraceptivov (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) v plazmi.

Dodatek enkratnega odmerka sildenafila sakubitrilu/valsartanu v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hipertenzijo je bil povezan s pomembno večjim znižanjem krvnega tlaka v primerjavi z dajanjem samega sakubitrila/valsartana. Zato je v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki se zdravijo s sakubitrilom/valsartanom, potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi in kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi nezadostnih podatkov o učinkih zdravila Revatio pri nosečnicah, uporaba zdravila Revatio ni priporočljiva pri ženskah v rodni dobi, razen v primeru, da uporabljajo tudi ustrezne ukrepe za preprečevanje nosečnosti.

Nosečnost

O uporabi sildenafila pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost in razvoj zarodka/plodu, pokazale pa so toksične učinke na postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zaradi pomanjkanja podatkov zdravila Revatio pri nosečnicah ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Dojenje

Zadostnih in dobro nadzorovanih študij pri doječih materah niso izvajali. Podatki, pridobljeni pri eni doječi materi, kažejo, da se sildenafil in njegov aktivni presnovek N-dezmetil-sildenafil izločata v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah. Klinični podatki o neželenih učinkih pri dojenčkih niso na voljo, vendar ni pričakovati, da bi zaužite količine povzročile neželene učinke. Predpisovalci zdravila morajo skrbno oceniti klinično potrebo matere po sildenafilu in morebitne neželene učinke na dojenčka.

Plodnost

Neklinični podatki na podlagi običajnih študij plodnosti niso razkrili nobenih posebnih tveganj za ljudi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Revatio ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V kliničnih preskušanjih s sildenafilom so poročali o omotici in spremembah vida, zato morajo biti bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev seznanjeni, kako lahko zdravilo Revatio nanje vpliva.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki po intravenski uporabi zdravila Revatio so podobni tistim, ki so povezani s peroralno uporabo zdravila Revatio. Ker ni zadosti podatkov o intravenski uporabi zdravila Revatio, in ker farmakokinetični model predvideva, da povzročita odmerka 20 mg peroralno in 10 mg intravensko podobno plazemsko izpostavljenost, so varnostne informacije o peroralni obliki v podporo varnostnim informacijam o intravenski obliki zdravila Revatio.

Intravenska uporaba

Revatio raztopina za injiciranje v odmerku 10 mg predvidoma doseže takšno celotno izpostavljenost prostemu sildenafilu in njegovemu N-dezmetilnemu presnovku ter skupne farmakološke učinke, ki so primerljivi s peroralnim odmerkom 20 mg.

Študija A1481262 je bila monocentrična odprta študija z enim odmerkom za oceno varnosti, prenašanja in farmakokinetike enkratnega intravenskega odmerka sildenafila (10 mg) v bolusni injekciji pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), ki so že dobivali peroralno zdravilo Revatio 20 mg trikrat na dan in so bili pri tem stabilni.

V študijo je bilo v celoti vključenih in jo je dokončalo 10 preiskovancev s pljučno arterijsko hipertenzijo. Srednje vrednosti posturalnih sprememb sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka skozi čas so bile majhne (< 10 mmHg) in vrednosti so se po preteku 2 ur vrnila k izhodišču. Teh sprememb niso spremljali simptomi hipotenzije. Srednje vrednosti srčne frekvence so bile klinično nepomembne. Dvema preiskovancema so se pojavili skupno 3 neželeni učinki (zardevanje, flatulenca in vročinski oblivi). Zabeležen je bil en resen neželen učinek pri preiskovancu s hudo ishemično kardiomiopatijo, ki je doživel fibrilacijo prekatov in smrt 6 dni po študijskem zdravlilu. Učinek je bil ocenjen kot nepovezan s študijskim zdravilom.

Peroralna uporaba

V ključni, s placebom nadzorovani študiji zdravila Revatio za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, je skupno 207 bolnikov bilo randomiziranih in zdravljenih s peroralnim zdravilom Revatio v odmerkih 20 mg, 40 mg ali 80 mg trikrat na dan, 70 bolnikov pa je bilo randomiziranih na placebo. Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Skupna pogostnost prekinitev je bila pri bolnikih, ki so prejeli sildenafil v odmerku 20 mg trikrat na dan 2,9 %, 40 mg trikrat na dan 3,0 % in 80 mg trikrat na dan 8,5 %, v primerjavi s placebom, kjer je znašala 2,9 %. Od 277 preiskovancev, ki so bili vključeni v ključno študijo, jih je bilo 259 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Proučevali so odmerke do 80 mg trikrat na dan (4-kratni priporočeni odmerek 20 mg trikrat na dan) in po 3 letih je 87 % od 183 bolnikov v študiji prejelo zdravilo Revatio v odmerku 80 mg trikrat na dan.

V študiji, nadzorovani s placebom, v kateri so preučevali zdravilo Revatio kot dodatek intravenskemu epoprostenolu pri pljučni arterijski hipertenziji, je skupno 134 bolnikov dobivalo peroralno zdravilo Revatio (v fiksni titraciji najprej 20 mg, nato 40 mg in 80 mg trikrat na dan, kot so ga prenašali) in epoprostenol, 131 bolnikov pa placebo in epoprostenol. Zdravljenje je trajalo 16 tednov. Skupna pogostnost prekinitev zaradi neželenih učinkov je bila med bolniki, ki so dobivali sildenafil/epoprostenol, 5,2 % in pri tistih, ki so dobivali placebo/epoprostenol, 10,7 %. Novo opisani neželeni učinki, pogostejši v skupini, ki je dobivala sildenafil/epoprostenol, so bili očesna hiperemija, zamegljen vid, zamašenost nosu, nočno znojenje, bolečine v hrbtu in suha usta. Znani neželeni učinki glavobol, zardevanje, bolečine v udih in edemi so bili pogostejši pri bolnikih, ki so dobivali sildenafil/epoprostenol, kot pri tistih, ki so dobivali placebo/epoprostenol. Od preiskovancev, ki so dokončali začetno študijo, so jih 242 vključili v dolgoročno podaljšano študijo. Prejemali so odmerke do 80 mg trikrat na dan in po 3 letih je 68 % od 133 bolnikov v študiji prejelo zdravilo Revatio v odmerku 80 mg trikrat na dan.

V teh dveh s placebom nadzorovanih študijah peroralnega zdravila Revatio so bili neželeni učinki na splošno blagi do zmerni. Najpogosteje opisani neželeni učinki, ki so se pojavili (več ali enako 10 %) med uporabo zdravila Revatio v primerjavi s placebom, so bili glavobol, zardevanje, dispepsija, driska in bolečine v okončinah.

V študiji za oceno učinkov različnih velikosti odmerkov sildenafilila so bili podatki o varnosti za sildenafil 20 mg trikrat na dan (priporočeni odmerek) in za sildenafil 80 mg trikrat na dan (4-kratnik priporočenega odmerka) skladni z ugotovljenim varnostnim profilom sildenafilila iz predhodnih študij pri odraslih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri > 1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Revatio, ter so bili v ključni študiji oziroma v združenih podatkih iz obeh s placebom nadzorovanih študij pljučne arterijske hipertenzije ob peroralnih odmerkih 20, 40 ali 80 mg trikrat na dan pogostejši pri jemanju zdravila (razlika > 1 %), so prikazani v spodnji preglednici 1 po organskem sistemu in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$) in neznana (ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Poročila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so navedena v ležeči pisavi.

Preglednica 1: Neželeni učinki iz s placebom nadzorovanih študij sildenafila pri bolnikih s PAH in izkušenj iz obdobja trženja zdravila pri odraslih

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme (V. 14.0)	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni pogosti	flegmona, gripa, bronhitis, sinuzitis, rinitis, gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema pogosti	anemija
Presnovne in prehranske motnje pogosti	zastajanje tekočine
Psihiatrične motnje pogosti	nespečnost, anksioznost
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti	glavobol migrena, tremor, parestezija, pekoč občutek, hipestezija
Očesne bolezni pogosti	mrežnična krvavitev, okvara vida, zamegljen vid, fotofobija, kromatopsija, cianopsija, draženje oči, očesna hiperemija
občasni	zmanjšanje ostrine vida, diplopija, nenormalni občutki v očesu
neznana	<i>neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION)*, zapora mrežnične vene*, izpad vidnega polja*</i>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta pogosti	vrtočlavica
neznana	<i>nenadna izguba sluha</i>
Žilne bolezni zelo pogosti	zardevanje
neznana	<i>hipotenzija</i>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora pogosti	epistaksa, kašelj, zamašenost nosu
Bolezni prebavil zelo pogosti	diareja, dispepsija
pogosti	gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, napenjanje v trebuhu, suha usta
Bolezni kože in podkožja pogosti	alopecija, eritem, nočno znojenje
neznana	<i>izpuščaj</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva zelo pogosti	bolečine v okončinah
pogosti	mialgija, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil občasni	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk občasni	krvavitev iz penisa, hemospermija, ginekomastija
neznana	<i>priapizem, močnejša erekcija</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije pogosti	pireksija

* O teh neželenih učinkih/reakcijah so poročali pri bolnikih, ki so sildenafil jemali za zdravljenje moške erektilne disfunkcije (MED).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah posamičnega odmerka pri zdravih prostovoljcih so bile neželene reakcije pri peroralnih odmerkih do 800 mg podobne tistim pri nižjih odmerkih, bile pa so pogostejše in izrazitejše. Uporabo posamičnih peroralnih odmerkov 200 mg je spremljala večja incidenca neželenih reakcij (glavobola, zardevanja, omotice, dispepsije, zamašenega nosu in sprememb vida).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti standardne podporne ukrepe. Ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila očistek, ker je sildenafil v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se ne izloča v urinu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznine sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije
Oznaka ATC: G04BE03

Mehanizem delovanja

Sildenafil je močan in selektiven zaviralec za ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). PDE5 je encim, odgovoren za razgradnjo cGMP; prisoten je v kavernožnem korpusu penisa, poleg tega pa tudi v pljučnem ožilju. Sildenafil torej zvišuje raven cGMP v gladkih mišičnih celicah pljučnega ožilja in tako povzroči njihovo sprostitvev. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo lahko to povzroči vazodilatacijo v povirju pljučnih žil in v manjši meri vazodilatacijo v sistemskeem obtoku.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je sildenafil selektiven za PDE5. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze. Za PDE5 je 10-krat bolj selektiven kot za PDE6, ki je vključena v fototransdukcijsko pot v mrežnici. Selektivnost je 80-kratna v primerjavi s PDE1 in prek 700-kratna v primerjavi s PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Selektivnost sildenafilu je za PDE5 več kot 4.000-krat večja kakor za PDE3 – za cAMP specifično izoobliko fosfodiesteraze, ki sodeluje pri nadzoru krčljivosti srca.

Sildenafil blago in prehodno znižata sistemske krvni tlak, kar večinoma nima kliničnih posledic. Po kroničnem peroralnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s sistemske hipertenzije je bila povprečna sprememba sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodiščem znižanje za 9,4 mmHg, diastoličnega pa znižanje za 9,1 mmHg. Po kroničnem peroralnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s pljučno arterijske hipertenzije so opazili manjše učinke na znižanje krvnega tlaka (znižanje sistoličnega in diastoličnega tlaka za 2 mmHg). Ob priporočenem peroralnem odmerku 20 mg trikrat na dan niso opazili znižanja sistoličnega ali diastoličnega tlaka.

Posamičen peroralni odmerek sildenafilu do 100 mg pri zdravih prostovoljcih ni povzročil klinično pomembnih sprememb EKG-ja. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s pljučno arterijske hipertenzije niso poročali o klinično pomembnih učinkih na EKG.

V študiji hemodinamskih učinkov posamičnega 100 mg peroralnega odmerka sildenafilu pri 14 bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij (> 70 % stenoza vsaj ene koronarne arterije) se je povprečni sistolični tlak v mirovanju v primerjavi z izhodiščem znižal za 7 %, povprečni diastolični v mirovanju pa za 6 %. Povprečni pljučni sistolični krvni tlak se je znižal za 9 %. Sildenafil ni vplival na minutni volumen srca in ni poslabšal pretoka krvi skozi stenotične koronarne arterije.

Pri nekaterih preiskovancih so s Farnsworth-Munsellovim testom s 100 barvnimi odtenki 1 uro po 100 mg odmerku ugotovili blage in prehodne spremembe razločevanja barv (modra/zelena); 2 uri po odmerku ta učinek ni bil več opazen. Domnevni mehanizem spremenjenega razločevanja barv je povezan z zavrtjem PDE6, ki sodeluje pri fototransdukcijski kaskadi v mrežnici. Sildenafil ne vpliva na ostrino vida ali razločevanje kontrasta. V majhni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s potrjeno zgodnjo starostno degeneracijo makule (n = 9) sildenafil v enkratnem 100 mg odmerku ni povzročil pomembnih sprememb na opravljenih preiskavah vida (ostrina vida, Amslerjeva mrežica, ločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimenter in fotostres).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost intravenskega sildenafilu pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH)

Revatio raztopina za injiciranje v odmerku 10 mg predvidoma doseže takšno celotno izpostavljenost prostemu sildenafilu in njegovemu N-dezmetilnemu presnovku ter skupne farmakološke učinke, ki so primerljivi s peroralnim odmerkom 20 mg. To temelji samo na farmakokinetičnih podatkih (glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti). Posledice nadaljnje manjše izpostavljenosti aktivnemu N-dezmetilnemu presnovku, opažene po ponavljajoči se intravenski uporabi zdravila Revatio, niso bile dokumentirane. Klinične študije za potrditev primerljive učinkovitosti teh oblik niso bile izvedene.

Študija A1481262 je bila monocentrična odprta študija z enim odmerkom za oceno varnosti, prenašanja in farmakokinetike enkratnega intravenskega odmerka sildenafilu (10 mg) v bolusni injekciji pri bolnikih s PAH, ki so že dobivali peroralno zdravilo Revatio 20 mg trikrat na dan in so bili pri tem stabilni.

V študijo je bilo v celoti vključenih in jo je dokončalo 10 preiskovancev s pljučno arterijsko hipertenzijo. Osem preiskovancev je jemalo bosentan, en preiskovanec pa je poleg bosentana in zdravila Revatio jemal še treprostinal. Krvni tlak v sedečem in stoječem položaju ter srčno frekvenco so zabeležili 30, 60, 120, 180 in 360 minut po odmerku. Srednje vrednosti sprememb krvnega tlaka sede so bile v primerjavi z izhodiščem največje po 1 uri; sistoličnega krvnega tlaka -9,1 mmHg (SD ± 12,5) in diastoličnega -3,0 (SD ± 4,9). Povprečne posturalne spremembe sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka skozi čas so bile majhne (< 10 mmHg), vrednosti pa so se po preteku 2 ur vrnile k izhodišču.

Učinkovitost peroralnega sildenafilu pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH)

Pri 278 bolnikih s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), PAH povezano z boleznimi vezivnega tkiva in PAH po kirurški popravi prirojenih srčnih hib so izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo. Bolnike so randomizirali na eno od štirih vrst obravnave: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ali sildenafil 80 mg trikrat na dan. Od 278 randomiziranih bolnikov je 277 bolnikov prejelo vsaj 1 odmerek raziskovanega zdravila. Populacijo študije je sestavljalo 68 moških (25 %) in 209 žensk (75 %). Povprečna starost je bila 49 let (razpon: od 18 do 81 let), dosežena razdalja na 6-minutnem testu hoje ob začetku študije pa od 100 do vključno 450 metrov (povprečje: 344 metrov). 175 vključenih bolnikov (63 %) je imelo diagnosticirano primarno pljučno hipertenzijo, 84 (30 %) PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, in 18 (7 %) PAH po kirurški popravi prirojenih srčnih hib. Večina bolnikov je bila izhodiščno v funkcijskem razredu II (107/277, 39 %) ali III (160/277, 58 %) po razvrstitvi SZO, s povprečno doseženo razdaljo 378 metrov oz. 326 metrov na 6-minutnem testu hoje ob začetku študije; manj bolnikov je bilo ob začetku študije v razredu I (1/277, 0,4 %) ali IV (9/277, 3 %). Študija ni proučevala bolnikov z iztisnim deležem levega prekata < 45 % ali skrčitvenim deležem levega prekata < 0,2.

Sildenafil (ali placebo) so dodali osnovnemu zdravljenju bolnikov, ki je lahko vključevalo kombinacijo antikoagulantov, digoksinu, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, diuretikov in kisika.

Uporaba prostaciklina, prostaciklinskih analogov in antagonistov endotelinskih receptorjev kot dodatno zdravljenje ni bilo dovoljeno, prav tako ne dodajanje arginina. Študija ni vključila bolnikov, pri katerih je bilo pred tem neuspešno zdravljenje z bosentanom.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene med 6-minutnim testom hoje (6MWD - 6 minute walk distance), od začetka študije do 12. tedna. Statistično pomembno povečanje 6MWD so ugotovili v skupinah z vsemi 3 odmerki sildenafilu v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Za placebo korigirano povečanje 6MWD je bilo za 20 mg sildenafilu trikrat na dan 45 metrov ($p < 0,0001$), za 40 mg trikrat na dan 46 metrov ($p < 0,0001$) in za 80 mg trikrat na dan 50 metrov ($p < 0,0001$). Učinek se med odmerki sildenafilu ni pomembno razlikoval. Pri bolnikih z izhodišnim 6MWD < 325 m je bila pri večjih odmerkih opažena povečana učinkovitost (za placebo korigirano izboljšanje je bilo za 20 mg sildenafilu trikrat na dan 58 metrov, za 40 mg trikrat na dan 65 metrov in za 80 mg trikrat na dan 87 metrov).

Analiza funkcijskega razreda po razvrstitvi SZO je pokazala statistično pomembno povečanje 6MWD v skupini z 20 mg odmerkom. Pri II. in III. razredu so ugotovili placebo korigirani povečanja 49 metrov ($p = 0,0007$) oz. 45 metrov ($p = 0,0031$).

Izboljšanje 6MWD je bilo opazno po 4 tednih zdravljenja in ta učinek se je ohranil 8. in 12. teden. Rezultati so bili po podskupinah praviloma skladni glede na etiologijo (primarna PAH in PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva), funkcijski razred po SZO, spol, raso, lokacijo, povprečni pljučni arterijski tlak in indeks pljučne žilne upornosti.

Bolnikom na vseh treh odmerkih sildenafilu sta se povprečni pljučni arterijski tlak in sprememba pljučne žilne upornosti statistično pomembno znižali v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Za placebo korigiran učinek zdravljenja na povprečni pljučni arterijski tlak je bil za 20 mg sildenafilu trikrat na dan $-2,7$ mmHg ($p = 0,04$), za 40 mg trikrat na dan $-3,0$ mmHg ($p = 0,01$) in za 80 mg trikrat na dan $-5,1$ mmHg ($p < 0,0001$). Za placebo korigiran učinek zdravljenja na pljučno žilno upornost je bil za 20 mg sildenafilu trikrat na dan -178 din.s/cm⁵ ($p = 0,0051$), za 40 mg trikrat na dan -195 din.s/cm⁵ ($p = 0,0017$) in za 80 mg trikrat na dan -320 din.s/cm⁵ ($p < 0,0001$). Odstotek znižanja pljučne žilne upornosti (11,2 % za 20 mg trikrat na dan, 12,9 % za 40 mg trikrat na dan in 23,3 % za 80 mg trikrat na dan) je bil po 12 tednih proporcionalno večji kot znižanje sistemske žilne upornosti (7,2 % za 20 mg trikrat na dan, 5,9 % za 40 mg trikrat na dan in 14,4 % za 80 mg trikrat na dan). Vpliv sildenafilu na smrtnost ni znan.

Po 12 tednih je v primerjavi s placebom (7 %) v vseh skupinah s sildenafilom večji odstotek bolnikov kazal izboljšanje vsaj enega funkcijskega razreda po SZO (28 % za bolnike, ki so prejeli 20 mg trikrat na dan; 36 % za bolnike, ki so prejeli 40 mg trikrat na dan in 42 % za bolnike, ki so prejeli 80 mg trikrat na dan). Razmerja obetov so bila za 20 mg trikrat na dan 2,92 ($p = 0,0087$), za 40 mg trikrat na dan 4,32 ($p = 0,0004$) in za 80 mg trikrat na dan 5,75 ($p < 0,0001$).

Podatki o dolgoročnem preživetju pri populaciji, ki še ni prejela zdravljenja

Bolniki, vključeni v ključno študijo po peroralni poti, so bili primerni za dolgoročno odprto podaljšano študijo. Po 3 letih je 87 % bolnikov prejelo zdravljenje v odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 207 bolnikov dobivalo zdravljenje Revatio, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-, 2- in 3-letno preživetje, ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 96 %, 91 % oz. 82 %. Pri bolnikih iz II. razreda po razvrstitvi SZO je 1-, 2- in 3-letno preživetje v osnovi znašalo 99 %, 91 % oz. 84 %, pri bolnikih iz III. razreda po razvrstitvi SZO pa 94 %, 90 % oz. 81 %.

Učinkovitost peroralnega sildenafilu pri odraslih bolnikih s PAH (uporabljen v kombinaciji z epoprostenolom)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila narejena pri 267 bolnikih s PAH, stabiliziranih na intravenskem epoprostenolu. Med bolniki s PAH so bili takšni s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo (212/267, 79 %) in takšni s PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva (55/267, 21 %). Večina bolnikov je bila izhodiščno v funkcijskem razredu II (68/267, 26 %) ali III (175/267, 66 %) po razvrstitvi SZO; manj bolnikov je bilo v razredu I (3/267, 1 %) ali IV (16/267,

6 %); za nekaj bolnikov (5/267, 2 %) funkcijski razred po SZO ni bil znan. Bolnike so randomizirali na placebo ali sildenafil (v fiksni titraciji najprej 20 mg, nato 40 mg in 80 mg trikrat na dan, kot so ga prenašali), uporabljen v kombinaciji z intravenskim epoprostenolom.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene med 6-minutnim testom hoje, od izhodišča do 16. tedna. Sildenafil je v primerjavi s placebom statistično pomembno koristil, kar zadeva razdaljo, prehojeno v 6 minutah. Povprečno za placebo korigirano podaljšanje prehojene razdalje je bilo s sildenafilom 26 metrov (95 % IZ: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). Pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo ≥ 325 metrov je bil učinek zdravljenja 38,4 metra v korist sildenafila; pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo < 325 metrov je bil učinek zdravljenja 2,3 metra v korist placeba. Za bolnike s primarno PAH je bil učinek zdravljenja 31,1 metra, za bolnike s PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, pa 7,7 metra. Glede na majhno velikost vzorca je razlika v rezultatih med tema randomiziranimi podskupinama lahko nastala slučajno.

Bolnikom, ki so dobivali sildenafil, se je povprečni pljučni arterijski tlak statistično pomembno znižal v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Ugotovljeni povprečni za placebo korigirani učinek zdravljenja je bil -3,9 mmHg v korist sildenafila (95 % IZ: -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$). Sekundarni opazovani dogodek je bil čas do kliničnega poslabšanja, ki je definiran kot čas od randomizacije do prvega pojava kliničnega poslabšanja (smrt, presaditev pljuč, začetek zdravljenja z bosentanom, ali klinično poslabšanje, ki zahteva spremembo pri zdravljenju z epoprostenolom). Zdravljenje s sildenafilom je znatno podaljšalo čas do kliničnega poslabšanja PAH v primerjavi s placebom ($p = 0,0074$). V skupini s placebom je 23 preiskovancev (17,6 %) doživelo klinično poslabšanje v primerjavi z 8 preiskovanci v skupini s sildenafilom (6,0 %).

Podatki o dolgoročnem preživetju za študijo, v kateri so bolniki prejeli še epoprostenol

Bolniki, vključeni v študijo, v kateri so kot dodatno zdravljenje prejeli še epoprostenol, so bili primerni za dolgoročno odprto podaljšano študijo. Po 3 letih je 68 % bolnikov prejelo zdravljenje z odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 134 bolnikov dobivalo zdravljenje Revatio, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-, 2- in 3-letno preživetje, ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 92 %, 81 % in 74 %.

Učinkovitost in varnost pri odraslih bolnikih s PAH (uporabljen v kombinaciji z bosentanom)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila narejena pri 103 klinično stabilnih preiskovancih s PAH (funkcijskega razreda II in III po SZO), ki so se z bosentanom zdravili najmanj tri mesece. Med bolniki s PAH so bili takšni s primarno PAH in z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH. Bolnike so randomizirali na placebo ali sildenafil (20 mg trikrat na dan) v kombinaciji z bosentanom (62,5–125 mg dvakrat na dan). Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje pri 6MWD od izhodišča do 12. tedna. Rezultati kažejo, da pri sildenafilu (20 mg trikrat na dan) (13,62 m; 95 % IZ: -3,89 do 31,12) in placebu (14,08 m; 95 % IZ: -1,78 do 29,95) ni pomembne razlike v povprečni spremembi od izhodišča pri 6MWD.

Razlike v 6MWD pa so opazili pri bolnikih s primarno PAH in z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH. Pri preiskovancih s primarno PAH (67 preiskovancev) je bila povprečna sprememba od izhodišča 26,39 m (95 % IZ: 10,70 do 42,08) v skupini s sildenafilom in 11,84 m (95 % IZ: -8,83 do 32,52) v skupini s placebom. Pri preiskovancih z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH (36 preiskovancev) pa je bila povprečna sprememba od izhodišča -18,32 m (95 % IZ: -65,66 do 29,02) v skupini s sildenafilom in 17,50 m (95 % IZ: -9,41 do 44,41) v skupini s placebom.

Na splošno so bili neželeni učinki med skupinama (sildenafil in bosentan v primerjavi s samim bosentanom) podobni in skladni z znanim varnostnim profilom sildenafila, kadar se uporablja kot samostojno zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Učinki na umrljivost pri odraslih s PAH

Študijo za preučitev učinkov različnih velikosti odmerkov sildenafila na umrljivost pri odraslih s PAH so opravili po tem, ko so opazili večje tveganje za umrljivost pri pediatričnih bolnikih, ki so v dolgoročnem podaljšanju pediatričnega kliničnega preskušanja na podlagi telesne mase jemali velik odmerek sildenafila trikrat na dan, v primerjavi s tistimi, ki so jemali manjši odmerek.

Študija je bila randomizirana, dvojno slepa študija z vzporednima skupinama pri 385 odraslih s PAH. Bolnike so naključno razporedili v razmerju 1 : 1 : 1 v eno od 3 skupin odmerjanja (5 mg trikrat na dan (4-krat manj od priporočenega odmerka), 20 mg trikrat na dan (priporočeni odmerek) in 80 mg trikrat na dan (4-kratnik priporočenega odmerka)). Večina preiskovancev se predhodno še ni zdravila zaradi PAH (83,4 %). Pri večini preiskovancev je bila etiologija PAH idiopatska (71,7 %). Najpogostejši funkcijski razred po SZO je bil razred III (57,7 % preiskovancev). Vse 3 skupine so bile dobro uravnotežene glede izhodiščnih demografskih značilnosti, anamneze zdravljenja PAH in etiologije PAH v stratumih ter glede kategorij funkcijskih razredov po SZO.

Stopnje umrljivosti so bile 26,4 % (n = 34) pri odmerku 5 mg trikrat na dan, 19,5 % (n = 25) pri odmerku 20 mg trikrat na dan in 14,8 % (n = 19) pri odmerku 80 mg trikrat na dan.

Pediatrična populacija

Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčkih

Izvedena je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z dvema krakoma in vzporedno skupino pri 59 novorojenčkih s persistentno pljučno hipertenzijo (PPHN – persistent pulmonary hypertension of the newborn) ali hipoksično respiratorno odpovedjo (HRF – hypoxic respiratory failure) in s tveganjem za PPHN z oksigenacijskim indeksom (OI – oxygenation index) > 15 in < 60. Primarni cilj študije je bila ocena učinkovitosti in varnosti intravensko apliciranega sildenafil, dodanega terapiji z vdihavanjem dušikovega oksida (iNO – inhaled nitric oxide), v primerjavi s samostojno aplikacijo iNO.

Druga glavna opazovana dogodka sta bila stopnja neuspešnosti zdravljenja, definirana kot potreba po dodatnem zdravljenju PPHN, potreba po zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO – extracorporeal membrane oxygenation) ali smrt tekom študije; in čas zdravljenja z iNO po uvedbi intravenskega preiskovanega zdravila pri bolnikih brez neuspešnega zdravljenja. Razlika v stopnji neuspešnosti zdravljenja med dvema preučevanima skupinama ni bila statistično pomembna (27,6 % in 20,0 % pri skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil v primerjavi s skupino, ki je prejela iNO + placebo). Za bolnike brez neuspešnega zdravljenja, je bil povprečen čas zdravljenja z iNO po uvedbi intravenskega preiskovanega zdravila enak, približno 4,1 dni, za obe preučevani skupini.

Poročali so o neželenih učinkih povzročenih z zdravljenjem in resnih neželenih učinkih pri 22 (75,9 %) in 7 (24,1 %) bolnikih v skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil in pri 19 (63,3 %) ter 2 (6,7 %) bolnikih v skupini, ki je prejela iNO + placebo. Najpogosteje poročani neželeni učinki povzročeni z zdravljenjem so bili hipotenzija (8 [27,6 %] bolnikov), hipokaliemija (7 [24,1 %] bolnikov), anemija in odtegnitveni sindrom (4 [13,8 %] bolniki z vsakim neželenim učinkom) in bradikardija (3 [10,3 %] bolniki) v skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil ter pnevmotoraks (4 [13,3 %] bolniki), anemija, edem, hiperbilirubinemija, povečane vrednosti C-reaktivnega proteina ter hipotenzija (3 [10,0 %] bolniki z vsakim neželenim učinkom) v skupini, ki je prejela iNO + placebo (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Srednja absolutna peroralna biološka uporabnost sildenafil je 41 % (razpon od 25 % do 63 %). V študiji A1481262 so ugotovili naslednje vrednosti: C_{max} 248 ng/ml, CL 30,3 l/h in AUC (0-8) 330 ng h/ml. Vrednost C_{max} N-dezmetilnega presnovka je bila 30,8 ng/ml, njegova AUC (0-8) pa 147 ng h/ml.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve (V_{ss}) sildenafil v stanju dinamičnega ravnovesja je 105 l, kar kaže, da se sildenafil porazdeli v tkiva. Po peroralnih odmerkih 20 mg trikrat na dan je povprečna največja celotna koncentracija sildenafil v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 113 ng/ml.

Sildenafil in njegov glavni krožeči N-dezmetilni presnovek sta približno 96 % vezana na beljakovine v plazmi. Vezava na beljakovine ni odvisna od celotne koncentracije zdravila.

Biotransformacija

Sildenafil v glavnem odstranjujeta jetrna mikrosomska izoenzima CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (v manjši meri). Glavni presnovek v obtoku nastane z N-demetilacijo sildenafilila. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna selektivnosti sildenafilila, njegov vpliv na PDE5 pa *in vitro* pomeni približno 50 % vpliva matičnega zdravila. N-dezmetilni presnovek se presnovi naprej; razpolovni čas terminalne faze je približno 4 ure. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je koncentracija N-dezmetilnega presnovka v plazmi približno 72 % koncentracije sildenafilila po peroralni uporabi 20 mg trikrat na dan (kar pomeni 36 % prispevek k farmakološkimi učinkom sildenafilila). Posledični vpliv na učinkovitost ni znan. Pri zdravih prostovoljcih je koncentracija N-dezmetilnega presnovka v plazmi po intravenski uporabi bistveno manjša kot po peroralni uporabi. V stanju dinamičnega ravnovesja je koncentracija N-dezmetilnega presnovka po intravenski uporabi sildenafilila približno 16 %, po peroralni pa 61 %.

Izločanje

Celotni telesni očistek sildenafilila je 41 l/h in razpolovni čas terminalne faze je od 3 do 5 ur. Sildenafilil se po peroralni in intravenski uporabi izloči v obliki presnovkov, pretežno v blatu (približno 80 % peroralnega odmerka) in v manjši meri v urinu (približno 13 % peroralnega odmerka).

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Zdravi starejši prostovoljci (stari 65 let ali več) so imeli manjši očistek sildenafilila, zato je bila koncentracija sildenafilila in aktivnega N-dezmetilnega presnovka v plazmi pri njih približno 90 % večja kot pri mlajših zdravih prostovoljcih (starih od 18 do 45 let). Zaradi starostnih razlik v vezavi na beljakovine v plazmi so se ustrezne plazemske koncentracije prostega sildenafilila povečale za približno 40 %.

Ledvična insuficienca

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min) se farmakokinetika sildenafilila po enem posamičnem 50 mg peroralnem odmerku ni spremenila. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bil očistek sildenafilila manjši. Zaradi tega se je v primerjavi s prostovoljci brez okvare ledvic enake starosti AUC povečala za 100 % in C_{max} za 88 %. Poleg tega sta se pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic pomembno povečali AUC (za 200 %) in C_{max} (za 79 %) N-dezmetilnega presnovka.

Insuficienca jeter

Pri prostovoljcih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu) je bil očistek sildenafilila manjši, zato je bila AUC za 85 % večja, C_{max} pa za 47 % večja kot pri prostovoljcih primerljive starosti brez okvare jeter. Poleg tega so pri preiskovancih s cirozo ugotovili pomembno večji AUC (za 154 %) in C_{max} (za 87 %) N-dezmetilnega presnovka kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Farmakokinetika sildenafilila pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ni raziskana.

Populacijska farmakokinetika

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je bila povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v proučevanem območju peroralnega odmerka od 20 do 80 mg trikrat na dan od 20 do 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih. C_{min} je bila dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih. Oba izsledka kažeta, da je pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo očistek sildenafilila manjši in/ali njegova peroralna biološka uporabnost večja kot pri zdravih prostovoljcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenosti, ki je približno petdesetkrat presejala pričakovano izpostavljenost ob intravenskemu odmerku 10 mg trikrat na dan pri človeku, so pri mladičih podgan, tretiranih pred skotitvijo in po njej s 60 mg sildenafil/kilogram, ugotovili zmanjšanje velikosti legla, manjšo telesno maso mladičev 1. dan in manjše 4-dnevno preživetje. Učinke v predkliničnih študijah so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti na živalih ni bilo neželenih učinkov, ki bi lahko bili povezani s klinično uporabo, in ki ne bi bili opaženi tudi pri kliničnih študijah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glukoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali intravenskimi raztopinami, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsako pakiranje vsebuje eno 20 ml prozorno stekleno vialo (tipa I) s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila pred uporabo ni potrebno redčiti ali rekonstituirati.

Ena 20 ml viala vsebuje 10 mg sildenafil v obliki sildenafilijevega citrata. Za priporočeni odmerek 10 mg je potrebno odmeriti volumen 12,5 ml in ga injicirati kot intravensko bolusno injekcijo.

Kemična in fizikalna kompatibilnost je bila prikazana s sledečimi raztopinami:

5 % raztopina glukoze
9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida
Ringerjeva laktatna raztopina
raztopina 5 % glukoze in 0,45 % natrijevega klorida
raztopina 5 % glukoze in Ringerjevega laktata
raztopina 5 % glukoze in 20 mEq kalijevega klorida

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/05/318/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. oktober 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 23. september 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Revatio 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji en ml peroralne suspenzije vsebuje 10 mg sildenafilila v obliki sildenafilijevega citrata. Ena steklenica rekonstituirane peroralne suspenzije (112 ml) vsebuje 1,12 g sildenafilila v obliki sildenafilijevega citrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml rekonstituirane peroralne suspenzije vsebuje 250 mg sorbitola.

En ml rekonstituirane peroralne suspenzije vsebuje 1 mg natrijevega benzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

bel do skoraj bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravljenje odraslih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev. Učinkovitost je dokazana pri primarni pljučni hipertenziji in pljučni hipertenziji, ki spremlja bolezen vezivnega tkiva.

Pediatrična populacija

Zdravljenje pediatričnih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, starih od 1 leta do 17 let. Učinkovitost v smislu izboljšanja zmožnosti prenašanja napora oziroma pljučne hemodinamike se je pokazala pri primarni pljučni hipertenziji in pljučni hipertenziji, povezani s prirojenim obolenjem srca (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije. Če se klinično stanje kljub zdravljenju z Revatiom poslabša, je treba pretehtati druge možnosti zdravljenja.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 20 mg trikrat na dan. Zdravniki naj bolnikom svetujejo, da v primeru, da pozabijo vzeti zdravilo Revatio, vzamejo odmerek takoj, ko je možno in nato nadaljujejo z normalnim odmerkom. Bolniki naj v primeru pozabljenega odmerka ne vzamejo dvojnega odmerka.

Pediatrična populacija (od 1 leta do 17 let)

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike med 1. in 17. letom starosti in telesno maso ≤ 20 kg je 10 mg (1 ml rekonstituirane suspenzije) trikrat na dan, za bolnike s telesno maso > 20 kg pa 20 mg

(2 ml rekonstituirane suspenzije) trikrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih s PAH se ne sme uporabljati odmerkov, večjih od priporočenih (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Bolniki, ki uporabljajo druga zdravila

Na splošno je treba vsako prilagoditev odmerka izvesti šele po natančni oceni koristi in tveganja. O zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan je treba razmisliti pri bolnikih, ki dobijo sildenafil in že prejemajo zaviralce CYP3A4, npr. eritromicin ali sakvinavir. Zmanjšanje odmerka na 20 mg enkrat na dan je priporočljivo v primeru sočasne uporabe z močnejšimi zaviralci CYP3A4, npr. s klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom. Za uporabo sildenafil skupaj z najmočnejšimi zaviralci encima CYP3A4 glejte poglavje 4.3. Morebiti bo potrebna prilagoditev odmerka sildenafil med sočasno uporabo z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Klinična učinkovitost, merjena s prehojeno razdaljo v 6 minutah, je pri starejših bolnikih lahko manjša.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic – tudi pri tistih s hudo okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) – na začetku zdravljenja odmerka ni treba prilagoditi. Le če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro, je treba po natančni oceni koristi in tveganj razmisliti o zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter (razred A in B po Child-Pughu) na začetku zdravljenja odmerka ni treba prilagoditi. Le če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro, je treba po natančni oceni koristi in tveganj razmisliti o zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan.

Revatio je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija (otroci mlajši od 1 leta in novorojenčki)

Pri novorojenčkih s persistentno pljučno hipertenzijo se sildenafil ne sme uporabljati izven obsega odobrenih indikacij, saj je tveganje zdravljenja večje od koristi (glejte poglavje 5.1). Varnost in učinkovitost zdravila Revatio pri drugih stanjih pri otrocih, mlajših od 1 leta, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Prekinitev zdravljenja

Omejeni podatki kažejo, da nenadne prekinitve uporabe zdravila Revatio ne spremlja povratno poslabšanje pljučne arterijske hipertenzije. Da pa bi preprečili nenadno klinično poslabšanje med prekinitvijo, je odmerek treba zmanjševati postopoma. Med obdobjem ukinjanja zdravila je priporočljiv intenzivnejši nadzor.

Način uporabe

Zdravilo Revatio prašek za peroralno suspenzijo je le za peroralno uporabo. Pripravljena peroralna suspenzija (bela, peroralna suspenzija z okusom grozdja) naj se vzame približno 6 do 8 ur narazen, z ali brez hrane.

Pred odvzemom zahtevanega odmerka steklenico močno stresajte vsaj 10 sekund.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida (npr. z amilnitritom) ali nitrati v kakršnikoli obliki zaradi hipotenzivnih učinkov nitratov (glejte poglavje 5.1).

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija z najmočnejšimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirjem) (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Ker varnost sildenafilu ni raziskana v naslednjih podskupinah bolnikov, je uporaba sildenafilu pri le-teh kontraindicirana:

- s hudo okvaro jeter,
- z anamnezo o nedavni možganski kapi ali miokardnem infarktu,
- s hudo hipotenzijo (krvni tlak < 90/50 mmHg) ob uvedbi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost zdravila Revatio ni ugotovljena pri bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo (funkcijski razred IV). Če se klinično stanje poslabša, je treba razmisliti o uporabi zdravil, ki pridejo v poštev v hudi fazi bolezni (npr. epoprostenol) (glejte poglavje 4.2). Razmerje med koristjo in tveganjem sildenafilu ni bilo preverjeno pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo v funkcijskem razredu I po SZO.

Študije s sildenafilom so izvedli pri oblikah pljučne arterijske hipertenzije, ki je bila sorodna primarni (idiopatski), povezana z boleznimi vezivnega tkiva ali sorodna oblikam PAH, povezanim s prirojenim srčnim obolenjem (glejte poglavje 5.1). Uporaba sildenafilu pri drugih oblikah PAH ni priporočljiva.

V dolgoročni razširjeni pediatrični študiji so pri bolnikih, ki so prejeli odmerke, višje od priporočenih, opazili povečano število smrtnih primerov. Zato se odmerkov, večjih od priporočenih, pri pediatričnih bolnikih s PAH ne sme uporabljati (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Retinitis pigmentosa

Varnost sildenafilu ni raziskana pri bolnikih z znanimi dednimi degenerativnimi boleznimi mrežnice, npr. pri *retinitis pigmentosa* (manjši del teh bolnikov ima genetsko motnjo mrežničnih fosfodiesteraz), zato uporaba sildenafilu pri njih ni priporočljiva.

Vazodilacijski učinki

Prede zdravnik predpiše sildenafil, mora natančno razmisliti, ali bi blagi do zmerni vazodilacijski učinki sildenafilu lahko imeli neželene posledice za bolnike z določenimi že obstoječimi boleznimi, npr. hipotenzijo, pomanjkanjem tekočine, hudo obstrukcijo iztočnega dela levega prekata ali motnjami avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Srčnožilni dejavniki tveganja

V obdobju trženja so v časovni povezanosti s sildenafilom, uporabljenim za erektilno disfunkcijo pri moških, poročali o resnih kardiovaskularnih dogodkih, vključno z miokardnim infarkt, nestabilno angino pectoris, nenadno srčno smrtjo, ventrikularno aritmijo, cerebrovaskularno krvavitvijo, tranzitorno ishemično atako, hipertenzijo in hipotenzijo. Večina teh bolnikov (ne pa vsi) je imela že prej obstoječe kardiovaskularne dejavnike tveganja. Številni dogodki so se zgodili med ali kmalu po spolnem odnosu, nekateri pa kmalu po uporabi sildenafilu, brez spolne dejavnosti. Ali so ti dogodki neposredno povezani s temi ali pa z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

Priapizem

Sildenafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomskimi deformacijami penisa (npr. z angulacijo, kavernožno fibrozo ali Peyronijevo boleznijo) in pri bolnikih z določenimi boleznimi, ki povzročajo nagnjenost k priapizmu (npr. s srpastocelično anemijo, multiplim mielomom ali levkemijo).

V obdobju trženja so pri sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah in priapizmu. Če pride do erekcije, ki traja dlje kot 4 ure, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in stalne izgube spolne potence (glejte poglavje 4.8).

Vazookluzivne krize pri bolnikih z anemijo srpastih celic

Sildenafil se ne sme uporabljati pri bolnikih s pulmonarno hipertenzijo in spremljajočo anemijo srpastih celic. V klinični študiji so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Revatio, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pogosteje poročali o primerih vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale hospitalizacijo in, ki so vodile v predčasni zaključek študije.

Vizualni dogodki

V povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih zaviralcev PDE5 so spontano poročali o primerih okvar vida. V povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih zaviralcev PDE5 so spontano in med opazovalno študijo poročali o primerih nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije, redke bolezni (glejte poglavje 4.8). V primeru kakršnekoli nenadne okvare vida je treba zdravljenje nemudoma prekiniti ter razmisliti o alternativnem zdravljenju (glejte poglavje 4.3).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa

Sildenafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo antagonist receptorjev alfa, kajti takšna sočasna uporaba lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Da bo možnost za posturalno hipotenzijo čim manjša, morajo biti bolniki, zdravljeni z antagonistom alfa, pred uvedbo sildenafilu hemodinamsko stabilni. Zdravniki morajo bolnikom svetovati, kako naj ravnajo, če doživijo simptome posturalne hipotenzije.

Motnje strjevanja krvi

Študije s humanimi trombociti kažejo, da sildenafilu stopnjuje antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida *in vitro*. Podatkov o varnosti uporabe sildenafilu pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali z aktivno peptično razjedo ni. Zato smejo takšni bolniki sildenafilu dobiti le po natančnem pretehtanju koristi in tveganj.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo lahko obstaja večje tveganje za krvavitev v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki že uporabljajo antagonist vitamina K; to še zlasti velja za bolnike s pljučno arterijsko hipertenzijo, ki je posledica bolezni vezivnega tkiva.

Venookluzivna bolezen

Podatkov o sildenafilu pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s pljučno venookluzivno boleznijo, ni. So pa pri uporabi pri takšnih bolnikih poročali o primerih smrtno nevarnega pljučnega edema ob uporabi vazodilatatorjev (predvsem prostaciklina). Če se med uporabo sildenafilu pri bolnikih s pljučno hipertenzijo pojavijo znaki pljučnega edema, je zato treba razmisliti o možnosti spremljajoče venookluzivne bolezni.

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Revatio 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo vsebuje sorbitol, ki je vir fruktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Revatio 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo vsebuje 1 mg natrijevega benzoata na ml rekonstituirane peroralne suspenzije. Benzoati lahko povečajo ravni nekonjugiranega bilirubina po sprostitvi bilirubina z albumina, kar lahko poveča neonatalno zlatenico. Neonatalna hiperbilirubinemija lahko privede do bilirubinske encefalopatije (kopičenja nekonjugiranega bilirubina v možganskem tkivu) in encefalopatije.

Zdravilo Revatio 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml rekonstituirane peroralne suspenzije. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

Uporaba sildenafila z bosentanom

Učinkovitost sildenafila pri bolnikih, ki že prejemajo zdravljenje z bosentanom, ni bila zanesljivo dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Sočasna uporaba z drugimi zaviralci PDE5

Varnosti in učinkovitosti sildenafila, uporabljenega hkrati z drugimi zaviralci PDE5, vključno z zdravilom Viagra, pri bolnikih s PAH niso raziskali, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na sildenafil

Študije in vitro

Presnova sildenafila v glavnem poteka z izooblikama 3A4 (glavna pot) in 2C9 (manj pomembna pot) citokroma P450 (CYP). Zato lahko zaviralci teh izoencimov očistek sildenafila zmanjšajo, njihovi induktorji pa ga lahko povečajo. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavji 4.2 in 4.3.

Študije in vivo

Ocenjena je bila sočasna uporaba peroralnega sildenafila in intravenskega epoprostenola (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Učinkovitost in varnost sočasne uporabe sildenafila in drugih zdravil za pljučno arterijsko hipertenzijo (npr. ambrisentana, iloprosta) nista bili raziskani v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Zato je v primeru sočasne uporabe potrebna previdnost.

Varnost in učinkovitost sildenafila, uporabljenega hkrati z drugimi zaviralci PDE5, pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo nista raziskani (glejte poglavje 4.4).

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz kliničnih preskušanj pri pljučni arterijski hipertenziji je pokazala, da se očistek sildenafila zmanjša in/ali se njegova peroralna biološka uporabnost poveča, če je uporabljen sočasno s substrati CYP3A4 ali kombinacijo substratov CYP3A4 in antagonistov beta. To so bili edini dejavniki, ki so pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo statistično značilno vplivali na farmakokinetiko sildenafila. V primerjavi z bolniki, ki niso dobivali substratov CYP3A4 oz. substratov CYP3A4 in antagonistov beta, je bila izpostavljenost sildenafilu pri prejemnikih substratov CYP3A4 večja za 43 %, pri prejemnikih substratov CYP3A4 in antagonistov beta pa za 66 %. Izpostavljenost sildenafilu je bila ob odmerku 80 mg trikrat na dan 5-krat večja kot ob odmerku 20 mg trikrat na dan. Ta razpon koncentracij zajema povečanje izpostavljenosti sildenafilu, ki so jo opazili v specifično zasnovanih študijah interakcij z zaviralci CYP3A4 (razen najmočnejših zaviralcev CYP3A4, kot so ketokonazol, itrakonazol, ritonavir).

Kaže, da induktorji CYP3A4 pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo močno vplivajo na farmakokinetiko sildenafila. To je potrdila *in vivo* izvedena študija interakcij z induktorjem CYP3A4 bosentanom.

Sočasna uporaba bosentana (zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in morda CYP2C19) v odmerku 125 mg dvakrat na dan in sildenafila v odmerku 80 mg trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja), 6 dni pri zdravih prostovoljcih je povzročila 63 % zmanjšanje AUC sildenafila. Populacijska farmakokinetična analiza podatkov o sildenafilu pri odraslih bolnikih s PAH iz kliničnih preskušanj, vključno z 12-tedensko študijo za oceno učinkovitost in varnost peroralnega sildenafila 20 mg trikrat na dan, kadar so ga dodajali stabilnemu odmerku bosentana (62,5–125 mg dvakrat na

dan), je pokazala zmanjšanje izpostavljenosti sildenafilu ob sočasni uporabi z bosentanom, kar je podobno ugotovitvam pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Učinkovitost sildenafilu je treba natančno nadzirati pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo močne induktorje CYP3A4, npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževko ali rifampicin.

Sočasna uporaba zaviralca proteaze HIV ritonavirja (zelo močan zaviralec P450) v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan) in sildenafilu (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 300 %, tj. 4-kratno, povečanje C_{max} sildenafilu in 1.000 %, tj. 11-kratno, povečanje AUC sildenafilu v plazmi. Po 24 urah je bila koncentracija sildenafilu v plazmi še vedno približno 200 ng/ml v primerjavi s približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafilu uporabljen sam. To se sklada z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrat P450. Glede na te farmakokinetične podatke je sočasna uporaba sildenafilu z ritonavirjem pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralca proteaze HIV sakvinavirja, ki zavira CYP3A4, v stanju dinamičnega ravnovesja (1.200 mg trikrat na dan) in sildenafilu (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 140 % povečanje C_{max} sildenafilu in 210 % povečanje AUC sildenafilu. Sildenafilu ni vplival na farmakokinetiko sakvinavirja. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2.

Ob uporabi posamičnega 100 mg odmerka sildenafilu hkrati z eritromicinom, zmernim zaviralcem CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan 5 dni) prišlo do 182 % povečanja sistemske izpostavljenosti (AUC) sildenafilu. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2. Pri zdravih moških prostovoljcih ni bilo opaziti učinkov azitromicina (3 dni po 500 mg na dan) na AUC, C_{max} , t_{max} , konstanto hitrosti eliminacije ali na poznejši razpolovni čas sildenafilu oz. njegovega glavnega presnovka v obtoku. Prilagajanje odmerka ni potrebno. Cimetidin (800 mg), zaviralec citokroma P450 in nespecifičen zaviralec CYP3A4, je ob sočasni uporabi s sildenafilom (50 mg) pri zdravih prostovoljcih povzročil 56 % povečanje koncentracije sildenafilu v plazmi. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri najmočnejših zaviralcih CYP3A4, npr. pri ketokonazolu in itraconazolu, bi lahko pričakovali učinke, podobne učinkom ritonavirja (glejte poglavje 4.3). Pričakovati je, da imajo zaviralci CYP3A4, kot so klaritromicin, telitromicin in nefazodon, učinek, ki je med učinkom ritonavirja in učinkom zaviralcev CYP3A4, kot so sakvinavir ali eritromicin; predpostavljajo sedemkratno povečanje izpostavljenosti. Zato je med uporabo zaviralcev CYP3A4 priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je pokazala, da lahko sočasna uporaba antagonistov beta in substratov CYP3A4 v primerjavi z uporabo substratov CYP3A4 samih, dodatno poveča izpostavljenosti sildenafilu.

Sok grenivke šibko zavira presnovo s CYP3A4 v črevesni steni in lahko nekoliko poveča koncentracijo sildenafilu v plazmi. Prilagajanje odmerka ni potrebno, vendar pa hkratna uporaba soka grenivke in sildenafilu ni priporočljiva.

Posamični odmerki antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) niso vplivali na biološko uporabnost sildenafilu.

Sočasna uporaba peroralnih kontraceptivov (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) ni vplivala na farmakokinetiko sildenafilu.

Nikorandil je hibrid aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi njegove nitratne komponente obstaja možnost za močnejše interakcije s sildenafilom (glejte poglavje 4.3).

Učinki sildenafilu na druga zdravila

Študije in vitro

Sildenafil je šibek zaviralec izoencimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

O interakcijah sildenafilu z nespecifičnimi zaviralci fosfodiesteraze, kakršna sta teofilin ali dipiridamol, ni podatkov.

Študije in vivo

Med sočasno uporabo sildenafilu (50 mg) in tolbutamida (250 mg) ali varfarina (40 mg), ki se presnavljata s CYP2C9, ni bilo pomembnih interakcij.

Sildenafil ni pomembno vplival na izpostavljenost atorvastatinu (AUC se je povečala za 11 %), kar kaže, da nima klinično pomembnega vpliva na CYP3A4.

Med sildenafilom (posamičen odmerek 100 mg) in acenokumarolom niso opazili nobenih interakcij.

Sildenafil (50 mg) ni dodatno podaljšal časa krvavitve, podaljšane zaradi acetilsalicilne kisline (150 mg).

Sildenafil (50 mg) ni stopnjeval hipotenzivnih učinkov alkohola pri zdravih prostovoljcih, ki so imeli povprečno največjo koncentracijo alkohola v krvi 80 mg/dl.

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sildenafil v stanju dinamičnega ravnovesja (80 mg trikrat na dan) povzročil 50 % povečanje AUC bosentana (125 mg dvakrat na dan). Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz študije pri odraslih bolnikih s PAH na osnovnem zdravljenju z bosentanom (62,5-125 mg dvakrat na dan) je pokazala povečanje (20 %; 95 % IZ: 9,8-30,8) AUC bosentana ob sočasni uporabi s sildenafilom v stanju dinamičnega ravnovesja (20 mg trikrat na dan). To povečanje je bilo manjše kot pri zdravih prostovoljcih, ki so bosentan uporabljali sočasno z 80 mg sildenafilu trikrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V specifični interakcijski študiji, v kateri so hipertenzivni bolniki dobivali sildenafil (100 mg) sočasno z amlodipinom, se je sistolični krvni tlak v ležečem položaju dodatno znižal za 8 mmHg. Ustrezno dodatno znižanje diastoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju je bilo 7 mmHg. To dodatno znižanje krvnega tlaka je bilo po velikosti podobno kot pri dajanju sildenafilu samega zdravim prostovoljcem.

V treh specifičnih študijah interakcij med zdravili so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), stabiliziranim na zdravljenju z doksazosinom, dali antagonist receptorjev alfa doksazosin (4 mg ali 8 mg) sočasno s sildenafilom (25 mg, 50 mg oz. 100 mg). V teh študijskih populacijah so opazili povprečno dodatno znižanje krvnega tlaka v ležečem položaju za 7/7 mmHg, 9/5 mmHg oz. 8/4 mmHg ter dodatno znižanje krvnega tlaka v stoječem položaju za 6/6 mmHg, 11/4 mmHg in 4/5 mmHg. Ko so sildenafil in doksazosin sočasno uporabili pri bolnikih, stabiliziranih na zdravljenju z doksazosinom, so poročali o redkih primerih simptomatske posturalne hipotenzije. Ta poročila so obsegala omočico in vrtoglavico, ne pa sinkope. Sočasna uporaba sildenafilu pri bolnikih, ki dobivajo zdravljenje z antagonistom alfa, lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Sildenafil (v posamičnem odmerku 100 mg) ni vplival na farmakokinetiko zaviralca proteaze HIV sakvinavirja (ki je substrat/zaviralec CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Znano je, da sildenafil učinkuje na pot dušikovega oksida/cGMP (glejte poglavje 5.1). S tem se sklada ugotovitev, da sildenafil okrepi hipotenzivno delovanje nitratov, zato je njegova sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida ali nitratu v kakršnikoli obliki kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Riociguat: Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s sildenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sildenafil nima klinično pomembnega vpliva na koncentracijo peroralnih kontraceptivov (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) v plazmi.

Dodatek enkratnega odmerka sildenafila sakubitribru/valsartanu v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hipertenzijo je bil povezan s pomembno večjim znižanjem krvnega tlaka v primerjavi z dajanjem samega sakubitribru/valsartana. Zato je v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki se zdravijo s sakubitribru/valsartanom, potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi in kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi nezadostnih podatkov o učinkih zdravila Revatio pri nosečnicah, uporaba zdravila Revatio ni priporočljiva pri ženskah v rodni dobi, razen v primeru, da uporabljajo tudi ustrezne ukrepe za preprečevanje nosečnosti.

Nosečnost

O uporabi sildenafila pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost in razvoj zarodka/plodu, pokazale pa so toksične učinke na postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zaradi pomanjkanja podatkov zdravila Revatio pri nosečnicah ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Dojenje

Zadostnih in dobro nadzorovanih študij pri doječih materah niso izvajali. Podatki, pridobljeni pri eni doječi materi, kažejo, da se sildenafil in njegov aktivni presnovek N-dezmetil-sildenafil izločata v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah. Klinični podatki o neželenih učinkih pri dojenčkih niso na voljo, vendar ni pričakovati, da bi zaužite količine povzročile neželene učinke. Predpisovalci zdravila morajo skrbno oceniti klinično potrebo matere po sildenafilu in morebitne neželene učinke na dojenčka.

Plodnost

Neklinični podatki na podlagi običajnih študij plodnosti niso razkrili nobenih posebnih tveganj za ljudi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Revatio ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V kliničnih preskušanjih s sildenafilom so poročali o omotici in spremembah vida, zato morajo biti bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev seznanjeni, kako lahko zdravilo Revatio nanje vpliva.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V ključni, s placebom nadzorovani študiji zdravila Revatio za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, je skupno 207 bolnikov bilo randomiziranih in zdravljenih z zdravilom Revatio v odmerkih 20 mg, 40 mg ali 80 mg trikrat na dan, 70 bolnikov pa je bilo randomiziranih na placebo.

Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Skupna pogostnost prekinitev je bila pri bolnikih, ki so prejeli sildenafil v odmerku 20 mg trikrat na dan 2,9 %, 40 mg trikrat na dan 3,0 % in 80 mg trikrat na dan 8,5 %, v primerjavi s placebom, kjer je znašala 2,9 %. Od 277 preiskovancev, ki so bili vključeni v ključno študijo, jih je bilo 259 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Proučevali so odmerke do 80 mg trikrat na dan (4-kratni priporočeni odmerek 20 mg trikrat na dan) in po 3 letih je 87 % od 183 bolnikov v študiji prejelo zdravilo Revatio v odmerku 80 mg trikrat na dan.

V študiji, nadzorovani s placebom, v kateri so preučevali zdravilo Revatio kot dodatek intravenskemu epoprostenolu pri pljučni arterijski hipertenziji, je skupno 134 bolnikov dobivalo zdravilo Revatio (v fiksni titraciji najprej 20 mg, nato 40 mg in 80 mg trikrat na dan, kot so ga prenašali) in epoprostenol, 131 bolnikov pa placebo in epoprostenol. Zdravljenje je trajalo 16 tednov. Skupna pogostnost prekinitev zaradi neželenih učinkov je bila med bolniki, ki so dobivali sildenafil/epoprostenol, 5,2 % in pri tistih, ki so dobivali placebo/epoprostenol, 10,7 %. Novo opisani neželeni učinki, pogostejši v skupini, ki je dobivala sildenafil/epoprostenol, so bili očesna hiperemija, zamegljen vid, zamašenost nosu, nočno znojenje, bolečine v hrbtu in suha usta. Znani neželeni učinki glavobol, zardevanje, bolečine v udih in edemi so bili pogostejši pri bolnikih, ki so dobivali sildenafil/epoprostenol, kot pri tistih, ki so dobivali placebo/epoprostenol. Od preiskovancev, ki so dokončali začetno študijo, so jih 242 vključili v dolgoročno podaljšano študijo. Prejemali so odmerke do 80 mg trikrat na dan in po 3 letih je 68 % od 133 bolnikov v študiji prejelo zdravilo Revatio v odmerku 80 mg trikrat na dan.

V teh dveh s placebom nadzorovanih študijah so bili neželeni učinki na splošno blagi do zmerni. Najpogosteje opisani neželeni učinki, ki so se pojavili (več ali enako 10 %) med uporabo zdravila Revatio v primerjavi s placebom, so bili glavobol, zardevanje, dispepsija, driska in bolečine v okončinah.

V študiji za oceno učinkov različnih velikosti odmerkov sildenafilila so bili podatki o varnosti za sildenafil 20 mg trikrat na dan (priporočeni odmerek) in za sildenafil 80 mg trikrat na dan (4-kratnik priporočenega odmerka) skladni z ugotovljenim varnostnim profilom sildenafilila iz predhodnih študij pri odraslih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri > 1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Revatio, ter so bili v ključni študiji oziroma v združenih podatkih iz obeh s placebom nadzorovanih študij pljučne arterijske hipertenzije ob odmerkih 20, 40 ali 80 mg trikrat na dan pogostejši pri jemanju zdravila (razlika > 1 %), so prikazani v spodnji preglednici 1 po organskem sistemu in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$) in neznana (ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Poročila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so navedena v ležeči pisavi.

Preglednica 1: Neželeni učinki iz s placebom nadzorovanih študij sildenafilila pri bolnikih s PAH in izkušenj iz obdobja trženja zdravila pri odraslih

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme (V. 14.0)	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni pogosti	flegmona, gripa, bronhitis, sinuzitis, rinitis, gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema pogosti	anemija
Presnovne in prehranske motnje pogosti	zastajanje tekočine
Psihiatrične motnje pogosti	nespečnost, anksioznost

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme (V. 14.0)	Neželeni učinek
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti	glavobol migrena, tremor, parestezija, pekoč občutek, hipestezija
Očesne bolezni pogosti občasni neznana	mrežnična krvavitev, okvara vida, zamegljen vid, fotofobija, kromatopsija, cianopsija, draženje oči, očesna hiperemija zmanjšanje ostrine vida, diplopija, nenormalni občutki v očesu <i>nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION)*, zapora mrežnične vene*, izpad vidnega polja*</i>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta pogosti neznana	vrtočlavica <i>nenadna izguba sluha</i>
Žilne bolezni zelo pogosti neznana	zardevanje <i>hipotenzija</i>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora pogosti	epistaksa, kašelj, zamašenost nosu
Bolezni prebavil zelo pogosti pogosti	diareja, dispepsija gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, napenjanje v trebuhu, suha usta
Bolezni kože in podkožja pogosti neznana	alopecija, eritem, nočno znojenje <i>izpuščaj</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva zelo pogosti pogosti	bolečine v okončinah mialgija, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil občasni	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk občasni neznana	krvavitev iz penisa, hemospermija, ginekomastija <i>priapizem, močnejša erekcija</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije pogosti	pireksija

* O teh neželenih učinkih/reakcijah so poročali pri bolnikih, ki so sildenafil jemali za zdravljenje moške erektilne disfunkcije (MED).

Pediatrična populacija

V s placebom nadzorovani študiji zdravila Revatio pri bolnikih, starih od 1 leta do 17 let, s pljučno arterijsko hipertenzijo, je skupno 174 bolnikov trikrat na dan prejelo bodisi majhen odmerek (10 mg pri bolnikih s telesno maso > 20 kg; noben bolnik s telesno maso ≤ 20 kg ni prejel majhnega odmerka), ali srednji odmerek (10 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 8-20 kg; 20 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 20-45 kg; 40 mg pri bolnikih s telesno maso > 45 kg), bodisi velik odmerek (20 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 8-20 kg; 40 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 20-45 kg; 80 mg pri bolnikih s telesno maso > 45 kg) zdravila Revatio, 60 bolnikov pa je prejelo placebo.

Profil neželenih učinkov, ki so ga opažali v tej pediatrični študiji, je bil na splošno skladen s tistim, ki so ga opažali pri odraslih (glejte preglednico zgoraj). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavljali (s pogostnostjo $\geq 1\%$) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Revatio (vsi odmerki), in pri katerih je bila pogostnost pojavljanja $> 1\%$ večja kot pri placebo, so bili pireksija, okužba zgornjega dela dihal (oba 11,5 %), bruhanje (10,9 %), močnejša erekcija (vključno s spontanimi erekcijami penisa pri bolnikih) (9,0 %), navzea, bronhitis (oba 4,6 %), faringitis (4,0 %), rinoreja (3,4 %) in pljučnica ter rinitis (oba 2,9 %).

Od 234 pediatričnih preiskovancev, ki so se zdravili v kratkoročni, s placebom nadzorovani študiji, jih je bilo 220 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Preiskovanci, ki so se zdravili z učinkovino sildenafil, so nadaljevali z enakim režimom zdravljenja, medtem ko so bili preiskovanci, ki so v kratkoročni študiji prejeli placebo, randomizirani v skupine, ki so se zdravile s sildenafilom.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med kratko- in dolgoročno študijo, so bili na splošno podobni neželenim učinkom, opaženim v kratkoročni študiji. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri $> 10\%$ od 229 preiskovancev, zdravljenih s sildenafilom (skupina z vsemi odmerki, vključno z 9 bolniki, ki niso nadaljevali v dolgoročno študijo), so bili okužba zgornjih dihal (31 %), glavobol (26 %), bruhanje (22 %), bronhitis (20 %), faringitis (18 %), pireksija (17 %), diareja (15 %), gripa in epistaksa (oba 12 %). Resnost večine teh neželenih učinkov je bila blaga do zmerna.

O resnih neželenih učinkih so poročali pri 94 (41 %) od 229 preiskovancev, ki so prejeli sildenafil. Od 94 preiskovancev, pri katerih so poročali o resnem neželenem učinku, je bilo 14/55 (25,5 %) preiskovancev iz skupine z majhnim odmerkom, 35/74 (47,3 %) iz skupine s srednjim odmerkom in 45/100 (45 %) iz skupine z velikim odmerkom. Najpogostejši resni neželeni učinki, ki so se pri bolnikih, ki so se zdravili s sildenafilom (vsi odmerki), pojavili s pogostnostjo $\geq 1\%$, so bili pljučnica (7,4 %), srčno popuščanje, pljučna hipertenzija (oba 5,2 %), okužba zgornjih dihal (3,1 %), popuščanje desnega ventrikla, gastroenteritis (oba 2,6 %), sinkopa, bronhitis, bronhopnevmonija, pljučna arterijska hipertenzija (vsi 2,2 %), bolečina v prsnem košu, zobni karies (oba 1,7 %), kardiogeni šok, virusni gastroenteritis in okužba sečil (vsi 1,3 %).

Za naslednje resne neželene učinke menijo, da so povezani z zdravljenjem: enterokolitis, konvulzije, preobčutljivost, stridor, hipoksija, senziorinevralna gluhost in ventrikularna aritmija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah posamičnega odmerka pri zdravih prostovoljcih so bile neželene reakcije pri odmerkih do 800 mg podobne tistim pri nižjih odmerkih, bile pa so pogostejše in izrazitejše. Uporabo posamičnih odmerkov 200 mg je spremljala večja incidenca neželenih reakcij (glavobola, zardevanja, omotice, dispepsije, zamašenega nosu in sprememb vida).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti standardne podporne ukrepe. Ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila očistek, ker je sildenafil v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se ne izloča v urin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznine sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije
Oznaka ATC: G04BE03

Mehanizem delovanja

Sildenafil je močan in selektiven zaviralec za ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). PDE5 je encim, odgovoren za razgradnjo cGMP; prisoten je v kavernoznem korpusu penisa, poleg tega pa tudi v pljučnem ožilju. Sildenafil torej zvišuje raven cGMP v gladkih mišičnih celicah pljučnega ožilja in tako povzroči njihovo sprostitvev. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo lahko to povzroči vazodilatacijo v povirju pljučnih žil in v manjši meri vazodilatacijo v sistemskeem obtoku.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je sildenafil selektiven za PDE5. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze. Za PDE5 je 10-krat bolj selektiven kot za PDE6, ki je vključena v fototransdukcijsko pot v mrežnici. Selektivnost je 80-kratna v primerjavi s PDE1 in prek 700-kratna v primerjavi s PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Selektivnost sildenafilu je za PDE5 več kot 4.000-krat večja kakor za PDE3 – za cAMP specifično izoobliko fosfodiesteraze, ki sodeluje pri nadzoru krčljivosti srca.

Sildenafil blago in prehodno zniža sistemski krvni tlak, kar večinoma nima kliničnih posledic. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s sistemsko hipertenzijo je bila povprečna sprememba sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodiščem znižanje za 9,4 mmHg, diastoličnega pa znižanje za 9,1 mmHg. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo so opazali manjše učinke na znižanje krvnega tlaka (znižanje sistoličnega in diastoličnega tlaka za 2 mmHg). Ob priporočenem odmerku 20 mg trikrat na dan niso opazili znižanja sistoličnega ali diastoličnega tlaka.

Posamičen peroralni odmerek sildenafilu do 100 mg pri zdravih prostovoljcih ni povzročil klinično pomembnih sprememb EKG-ja. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo niso poročali o klinično pomembnih učinkih na EKG.

V študiji hemodinamskih učinkov posamičnega 100 mg peroralnega odmerka sildenafilu pri 14 bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij (> 70 % stenoza vsaj ene koronarne arterije) se je povprečni sistolični tlak v mirovanju v primerjavi z izhodiščem znižal za 7 %, povprečni diastolični v mirovanju pa za 6 %. Povprečni pljučni sistolični krvni tlak se je znižal za 9 %. Sildenafil ni vplival na minutni volumen srca in ni poslabšal pretoka krvi skozi stenotične koronarne arterije.

Pri nekaterih preiskovancih so s Farnsworth-Munsellovim testom s 100 barvnimi odtenki 1 uro po 100 mg odmerku ugotovili blage in prehodne spremembe razločevanja barv (modra/zelena); 2 uri po odmerku ta učinek ni bil več opazen. Domnevni mehanizem spremenjenega razločevanja barv je povezan z zavrtjem PDE6, ki sodeluje pri fototransdukcijski kaskadi v mrežnici. Sildenafil ne vpliva na ostrino vida ali razločevanje kontrasta. V majhni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s potrjeno zgodnjo starostno degeneracijo makule (n = 9) sildenafil v enkratnem 100 mg odmerku ni povzročil pomembnih sprememb na opravljenih preiskavah vida (ostrina vida, Amslerjeva mrežica, ločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimenter in fotostres).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH)

Pri 278 bolnikih s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), PAH povezano z boleznimi vezivnega tkiva in PAH po kirurški popravi prirojenih srčnih hib so izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo. Bolnike so randomizirali na eno od štirih vrst obravnave: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ali sildenafil 80 mg trikrat na dan. Od 278 randomiziranih

bolnikov je 277 bolnikov prejelo vsaj 1 odmerek raziskovanega zdravila. Populacijo študije je sestavljalo 68 moških (25 %) in 209 žensk (75 %). Povprečna starost je bila 49 let (razpon: od 18 do 81 let), dosežena razdalja na 6-minutnem testu hoje ob začetku študije pa od 100 do vključno 450 metrov (povprečje: 344 metrov). 175 vključenih bolnikov (63 %) je imelo diagnosticirano primarno pljučno hipertenzijo, 84 (30 %) PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, in 18 (7 %) PAH po kirurški popravi prirojenih srčnih hib. Večina bolnikov je bila izhodiščno v funkcijskem razredu II (107/277, 39 %) ali III (160/277, 58 %) po razvrstitvi SZO, s povprečno doseženo razdaljo 378 metrov oz. 326 metrov na 6-minutnem testu hoje ob začetku študije; manj bolnikov je bilo ob začetku študije v razredu I (1/277, 0,4 %) ali IV (9/277, 3 %). Študija ni proučevala bolnikov z iztisnim deležem levega prekata < 45 % ali skrčitenim deležem levega prekata < 0,2.

Sildenafil (ali placebo) so dodali osnovnemu zdravljenju bolnikov, ki je lahko vključevalo kombinacijo antikoagulantov, digoksina, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, diuretikov in kisika. Uporaba prostaciklina, prostaciklinskih analogov in antagonistov endotelinskih receptorjev kot dodatno zdravljenje ni bilo dovoljeno, prav tako ne dodajanje arginina. Študija ni vključila bolnikov, pri katerih je bilo pred tem neuspešno zdravljenje z bosentanom.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene med 6-minutnim testom hoje (6MWD - 6 minute walk distance), od začetka študije do 12. tedna. Statistično pomembno povečanje 6MWD so ugotovili v skupinah z vsemi 3 odmerki sildenafila v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Za placebo korigirano povečanje 6MWD je bilo za 20 mg sildenafila trikrat na dan 45 metrov ($p < 0,0001$), za 40 mg trikrat na dan 46 metrov ($p < 0,0001$) in za 80 mg trikrat na dan 50 metrov ($p < 0,0001$). Učinek se med odmerki sildenafila ni pomembno razlikoval. Pri bolnikih z izhodišnim 6MWD < 325 m je bila pri večjih odmerkih opažena povečana učinkovitost (za placebo korigirano izboljšanje je bilo za 20 mg sildenafila trikrat na dan 58 metrov, za 40 mg trikrat na dan 65 metrov in za 80 mg trikrat na dan 87 metrov).

Analiza funkcijskega razreda po razvrstitvi SZO je pokazala statistično pomembno povečanje 6MWD v skupini z 20 mg odmerkom. Pri II. in III. razredu so ugotovili placebo korigirani povečanja 49 metrov ($p = 0,0007$) oz. 45 metrov ($p = 0,0031$).

Izboljšanje 6MWD je bilo opazno po 4 tednih zdravljenja in ta učinek se je ohranil 8. in 12. teden. Rezultati so bili po podskupinah praviloma skladni glede na etiologijo (primarna PAH in PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva), funkcijski razred po SZO, spol, raso, lokacijo, povprečni pljučni arterijski tlak in indeks pljučne žilne upornosti.

Bolnikom na vseh treh odmerkih sildenafila sta se povprečni pljučni arterijski tlak in sprememba pljučne žilne upornosti statistično pomembno znižali v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Za placebo korigiran učinek zdravljenja na povprečni pljučni arterijski tlak je bil za 20 mg sildenafila trikrat na dan -2,7 mmHg ($p = 0,04$), za 40 mg trikrat na dan -3,0 mmHg ($p = 0,01$) in za 80 mg trikrat na dan -5,1 mmHg ($p < 0,0001$). Za placebo korigiran učinek zdravljenja na pljučno žilno upornost je bil za 20 mg sildenafila trikrat na dan -178 din.s/cm^5 ($p = 0,0051$), za 40 mg trikrat na dan -195 din.s/cm^5 ($p = 0,0017$) in za 80 mg trikrat na dan -320 din.s/cm^5 ($p < 0,0001$). Odstotek znižanja pljučne žilne upornosti (11,2 % za 20 mg trikrat na dan, 12,9 % za 40 mg trikrat na dan in 23,3 % za 80 mg trikrat na dan) je bil po 12 tednih proporcionalno večji kot znižanje sistemske žilne upornosti (7,2 % za 20 mg trikrat na dan, 5,9 % za 40 mg trikrat na dan in 14,4 % za 80 mg trikrat na dan). Vpliv sildenafila na smrtnost ni znan.

Po 12 tednih je v primerjavi s placebom (7 %) v vseh skupinah s sildenafilom večji odstotek bolnikov kazal izboljšanje vsaj enega funkcijskega razreda po SZO (28 % za bolnike, ki so prejeli 20 mg trikrat na dan; 36 % za bolnike, ki so prejeli 40 mg trikrat na dan in 42 % za bolnike, ki so prejeli 80 mg trikrat na dan). Razmerja obetov so bila za 20 mg trikrat na dan 2,92 ($p = 0,0087$), za 40 mg trikrat na dan 4,32 ($p = 0,0004$) in za 80 mg trikrat na dan 5,75 ($p < 0,0001$).

Podatki o dolgoročnem preživetju pri populaciji, ki še ni prejela zdravljenja

Bolniki, vključeni v ključno študijo, so bili primerni za dolgoročno odprto podaljšano študijo. Po 3 letih je 87 % bolnikov prejelo zdravljenje v odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je

skupno 207 bolnikov dobivalo zdravilo Revatio, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-, 2- in 3-letno preživetje, ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 96 %, 91 % oz. 82 %. Pri bolnikih iz II. razreda po razvrstitvi SZO je 1-, 2- in 3-letno preživetje v osnovi znašalo 99 %, 91 % oz. 84 %, pri bolnikih iz III. razreda po razvrstitvi SZO pa 94 %, 90 % oz. 81 %.

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s PAH (uporabljen v kombinaciji z epoprostenolom)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila narejena pri 267 bolnikih s PAH, stabiliziranih na intravenskem epoprostenolu. Med bolniki s PAH so bili takšni s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo (212/267, 79 %) in takšni s PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva (55/267, 21 %). Večina bolnikov je bila izhodiščno v funkcijskem razredu II (68/267, 26 %) ali III (175/267, 66 %) po razvrstitvi SZO; manj bolnikov je bilo v razredu I (3/267, 1 %) ali IV (16/267, 6 %); za nekaj bolnikov (5/267, 2 %) funkcijski razred po SZO ni bil znan. Bolnike so randomizirali na placebo ali sildenafil (v fiksni titraciji najprej 20 mg, nato 40 mg in 80 mg trikrat na dan, kot so ga prenašali), uporabljen v kombinaciji z intravenskim epoprostenolom.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene med 6-minutnim testom hoje, od izhodišča do 16. tedna. Sildenafil je v primerjavi s placebom statistično pomembno koristil, kar zadeva razdaljo, prehojeno v 6 minutah. Povprečno za placebo korigirano podaljšanje prehojene razdalje je bilo s sildenafilom 26 metrov (95 % IZ: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). Pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo ≥ 325 metrov je bil učinek zdravljenja 38,4 metra v korist sildenafila; pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo < 325 metrov je bil učinek zdravljenja 2,3 metra v korist placeba. Za bolnike s primarno PAH je bil učinek zdravljenja 31,1 metra, za bolnike s PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, pa 7,7 metra. Glede na majhno velikost vzorca je razlika v rezultatih med tema randomiziranimi podskupinama lahko nastala slučajno.

Bolnikom, ki so dobivali sildenafil, se je povprečni pljučni arterijski tlak statistično pomembno znižal v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Ugotovljeni povprečni za placebo korigirani učinek zdravljenja je bil $-3,9$ mmHg v korist sildenafila (95 % IZ: $-5,7, -2,1$) ($p = 0,00003$). Sekundarni opazovani dogodek je bil čas do kliničnega poslabšanja, ki je definiran kot čas od randomizacije do prvega pojava kliničnega poslabšanja (smrt, presaditev pljuč, začetek zdravljenja z bosentanom, ali klinično poslabšanje, ki zahteva spremembo pri zdravljenju z epoprostenolom). Zdravljenje s sildenafilom je znatno podaljšalo čas do kliničnega poslabšanja PAH v primerjavi s placebom ($p = 0,0074$). V skupini s placebom je 23 preiskovancev (17,6 %) doživelo klinično poslabšanje v primerjavi z 8 preiskovanci v skupini s sildenafilom (6,0 %).

Podatki o dolgoročnem preživetju za študijo, v kateri so bolniki prejeli še epoprostenol

Bolniki, vključeni v študijo, v kateri so kot dodatno zdravljenje prejeli še epoprostenol, so bili primerni za dolgoročno odprto podaljšano študijo. Po 3 letih je 68 % bolnikov prejelo zdravilo v odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 134 bolnikov dobivalo zdravilo Revatio, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-, 2- in 3-letno preživetje, ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 92 %, 81 % in 74 %.

Učinkovitost in varnost pri odraslih bolnikih s PAH (uporabljen v kombinaciji z bosentanom)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila narejena pri 103 klinično stabilnih preiskovancih s PAH (funkcijskega razreda II in III po SZO), ki so se z bosentanom zdravili najmanj tri mesece. Med bolniki s PAH so bili takšni s primarno PAH in z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH. Bolnike so randomizirali na placebo ali sildenafil (20 mg trikrat na dan) v kombinaciji z bosentanom (62,5–125 mg dvakrat na dan). Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje pri 6MWD od izhodišča do 12. tedna. Rezultati kažejo, da pri sildenafilu (20 mg trikrat na dan) (13,62 m; 95 % IZ: $-3,89$ do 31,12) in placebo (14,08 m; 95 % IZ: $-1,78$ do 29,95) ni pomembne razlike v povprečni spremembi od izhodišča pri 6MWD.

Razlike v 6MWD pa so opazili pri bolnikih s primarno PAH in z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH. Pri preiskovancih s primarno PAH (67 preiskovancev) je bila povprečna sprememba od izhodišča 26,39 m (95 % IZ: 10,70 do 42,08) v skupini s sildenafilom in 11,84 m (95 % IZ: $-8,83$ do 32,52) v skupini s placebom. Pri preiskovancih z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH

(36 preiskovancev) pa je bila povprečna sprememba od izhodišča -18,32 m (95 % IZ: -65,66 do 29,02) v skupini s sildenafilom in 17,50 m (95 % IZ: -9,41 do 44,41) v skupini s placebom.

Na splošno so bili neželeni učinki med skupinama (sildenafil in bosentan v primerjavi s samim bosentanom) podobni in skladni z znanim varnostnim profilom sildenafila, kadar se uporablja kot samostojno zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Učinki na umrljivost pri odraslih s PAH

Študijo za preučitev učinkov različnih velikosti odmerkov sildenafila na umrljivost pri odraslih s PAH so opravili po tem, ko so opazili večje tveganje za umrljivost pri pediatričnih bolnikih, ki so v dolgoročnem podaljšanju pediatričnega kliničnega preskušanja na podlagi telesne mase jemali velik odmerek sildenafila trikrat na dan, v primerjavi s tistimi, ki so jemali manjši odmerek (glejte spodaj Pediatrična populacija – Pljučna arterijska hipertenzija – Razširjeni podatki, pridobljeni v daljšem obdobju).

Študija je bila randomizirana, dvojno slepa študija z vzporednima skupinama pri 385 odraslih s PAH. Bolnike so naključno razporedili v razmerju 1 : 1 : 1 v eno od 3 skupin odmerjanja (5 mg trikrat na dan (4-krat manj od priporočenega odmerka), 20 mg trikrat na dan (priporočeni odmerek) in 80 mg trikrat na dan (4-kratnik priporočenega odmerka)). Večina preiskovancev se predhodno še ni zdravila zaradi PAH (83,4 %). Pri večini preiskovancev je bila etiologija PAH idiopatska (71,7 %). Najpogostejši funkcijski razred po SZO je bil razred III (57,7 % preiskovancev). Vse 3 skupine so bile dobro uravnotežene glede izhodiščnih demografskih značilnosti, anamneze zdravljenja PAH in etiologije PAH v stratumih ter glede kategorij funkcijskih razredov po SZO.

Stopnje umrljivosti so bile 26,4 % (n = 34) pri odmerku 5 mg trikrat na dan, 19,5 % (n = 25) pri odmerku 20 mg trikrat na dan in 14,8 % (n = 19) pri odmerku 80 mg trikrat na dan.

Pediatrična populacija

Pljučna arterijska hipertenzija

Skupno 234 preiskovancev, starih od 1 leta do 17 let, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji z vzporednima skupinama, v kateri je bil uporabljen niz odmerkov. Preiskovanci (38 % moških in 62 % žensk) so imeli telesno maso ≥ 8 kg, in so imeli primarno pljučno hipertenzijo (PPH) [33 %] ali PAH kot posledico prirojenega srčnega obolenja [sistemsko-pljučni spoj 37 %, odprava težave s kirurškim posegom 30 %]. V tem preskušanju je bilo 63 od 234 (27 %) bolnikov starih < 7 let (majhen odmerek sildenafila = 2; srednji odmerek = 17; velik odmerek = 28; placebo = 16), 171 od 234 (73 %) bolnikov pa je bilo starih 7 let ali več (majhen odmerek sildenafila = 40; srednji odmerek = 38; in velik odmerek = 49; placebo = 44). Večina preiskovancev se je na začetku uvrščala v funkcijski razred I po razvrstitvi SZO (75/234, 32 %) ali razred II (120/234, 51 %); manj bolnikov se je uvrščalo v razred III (35/234, 15 %) ali IV (1/234, 0,4 %); pri nekaj bolnikih (3/234, 1,3 %) funkcijski razred po SZO ni bil znan.

Bolniki pred tem niso bili deležni nikakršnega posebnega zdravljenja PAH, uporaba prostaciklina, prostaciklinskih analogov in antagonistov endotelinskih receptorjev med študijo ni bila dovoljena, prav tako pa ni bila dovoljena sočasna uporaba arginina, nitratov, antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa in močnih zaviralcev CYP450 3A4.

Glavni namen raziskave je bil oceniti učinkovitost 16 tednov trajajočega zdravljenja s peroralno uporabljanim sildenafilom pri pediatričnih preiskovancih za izboljšanje zmoglosti prenašanja napora, kot se jo meri s preskusom srčnoplučne obremenitve (CPET - cardiopulmonary exercise test) pri bolnikih, ki so bili glede na razvoj sposobni opravljati ta preskus (n = 115). Sekundarni opazovani dogodki so obsegali hemodinamsko spremljanje, ocenjevanje simptomov, funkcijski razred po SZO, spremembe osnovnega zdravljenja in meritve, povezane s kakovostjo življenja.

Preiskovanci, zdravljeni s sildenafilom, so bili razporejeni v eno izmed treh skupin, režim zdravljenja z majhnimi odmerki (10 mg), srednjimi (10-40 mg) ali velikimi odmerki (20-80 mg) zdravila Revatio, ki so ga prejeli trikrat na dan, ali s placebom. Dejanski odmerki, ki so jih bolniki znotraj skupin prejeli, so bili odvisni od telesne mase (glejte poglavje 4.8). Delež preiskovancev, ki so na začetku prejeli podporno zdravljenje (antikoagulate, digoksin, zaviralce kalcijevih kanalčkov, diuretike in/ali kisik), je bil podoben v združeni skupini, ki je prejela sildenafil (47,7 %) in v skupini, ki je prejela placebo (41,7 %).

Glavni opazovani dogodek je bil s placebom korigiran odstotek spremembe pri največji vrednosti VO_2 glede na izhodiščno vrednost do 16. tedna, kar so ocenjevali s CPET pri skupinah z vsemi odmerki (Preglednica 2). CPET je bilo mogoče ovrednotiti pri skupno 106 izmed 234 (45 %) preiskovancev, v tem številu pa so bili zajeti otroci, stari ≥ 7 let, ki so bili glede na stopnjo razvoja sposobni opraviti preskus. Otroke v starosti < 7 let (vsi odmerki sildenafila = 47; placebo = 16) je bilo mogoče ovrednotiti le glede sekundarnih opazovanih dogodkov. Povprečne izhodiščne vrednosti največjega volumna porabljenega kisika (VO_2) so bile primerljive v vseh skupinah, v katerih so preiskovanci prejeli sildenafil (17,37 do 18,03 ml/kg/min), v skupini, ki je prejela placebo, pa so bile malo večje (20,02 ml/kg/min). Rezultati glavne analize (vsi odmerki v primerjavi s placebom) niso bili statistično pomembni ($p = 0,056$) (glejte Preglednico 2). Ocenjena razlika med povprečnim odmerkom sildenafila in placebom je znašala 11,33 % (95 % IZ: 1,72 do 20,94) (glejte Preglednico 2).

Preglednica 2: S placebom korigiran % spremembe glede na izhodiščno vrednost pri največji vrednosti VO_2 v skupini, ki je prejela aktivno zdravilo

Skupina z določenim načinom zdravljenja	Ocenjena razlika	95 % interval zaupanja
Majhen odmerek (n = 24)	3,81	-6,11, 13,73
Srednji odmerek (n = 26)	11,33	1,72, 20,94
Velik odmerek (n = 27)	7,98	-1,64, 17,60
Vsi odmerki (n = 77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n = 29 za skupino, ki je prejela placebo

Ocene, temelječe na ANCOVA, s prilagoditvami za kovariate izhodiščne največje vrednosti VO_2 , etiologijo in skupino z določeno telesno maso

Pri indeksu žilnega upora v pljučih (PVRI - pulmonary vascular resistance index) in pri povprečnem arterijskem tlaku v pljučih (mPAP - mean pulmonary arterial pressure) so opažali z odmerkom povezana izboljšanja. Tako v skupini, ki je prejela srednji odmerek, kot tudi v skupini, ki je prejela velik odmerek sildenafila, so ugotovili zmanjšanje žilnega upora v pljučih v primerjavi s placebom, in sicer za 18 % (95 % IZ: 2 % do 32 %) oziroma 27 % (95 % IZ: 14 % do 39 %); medtem ko v skupini, ki je prejela majhen odmerek, niso opazili nobene pomembne razlike v primerjavi s placebom (razlika v obsegu 2 %). V skupinah, ki sta prejeli sildenafil v srednjem in velikem odmerku, so ugotovili spremembe pri povprečnem arterijskem tlaku v pljučih glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom, in sicer v obsegu -3,5 mm Hg (95 % IZ: -8,9, 1,9) oziroma -7,3 mm Hg (95 % IZ: -12,4, -2,1); medtem ko so pri skupini, ki je prejela majhen odmerek, ugotovili le majhno spremembo v primerjavi s placebom (razlika v obsegu 1,6 mm Hg). Izboljšanja so opažali pri srčnem indeksu pri vseh treh skupinah, ki so prejemale sildenafil v primerjavi s placebom, in sicer za 10 % pri skupini, ki je prejela majhen odmerek, za 4 % pri skupini, ki je prejela srednji odmerek, oziroma za 15 % pri skupini, ki je prejela velik odmerek.

Pomembna izboljšanja pri funkcijskem razredu so ugotovili le pri preiskovancih, ki so prejeli velik odmerek sildenafila v primerjavi s placebom. Razmerja obetov za skupine z majhnim, srednjim in velikim odmerkom v primerjavi s placebom so znašala 0,6 (95 % IZ: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % IZ: 0,75, 6,69) oziroma 4,52 (95 % IZ: 1,56, 13,10).

Razširjeni podatki, pridobljeni v daljšem obdobju

Od 234 pediatričnih preiskovancev, ki so se zdravili v kratkoročni, s placebom nadzorovani študiji, jih je bilo 220 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Preiskovanci, ki so v kratkoročni študiji prejeli placebo, so bili randomizirani v skupine, ki so se zdravile s sildenafilom: preiskovanci s telesno maso ≤ 20 kg so nadaljevali v skupinah s srednjim ali velikim odmerkom (1 : 1), preiskovanci s telesno maso > 20 kg pa v skupinah z majhnim, srednjim ali velikim odmerkom (1 : 1 : 1). Od skupno 229 preiskovancev, ki so prejeli sildenafil, je bilo v skupini z majhnim odmerkom 55 preiskovancev, v skupini s srednjim odmerkom 74 preiskovancev, v skupini z velikim odmerkom pa 100 preiskovancev. Pri kratko- in dolgoročnih študijah je celotno trajanje zdravljenja od začetka dvojno slepe faze za posamezne preiskovance znašalo od 3 do 3.129 dni. V skupini s sildenafilom je bila mediana trajanja zdravljenja s sildenafilom 1.696 dni (pri čemer je bilo izključenih 5 preiskovancev, ki so v dvojno slepi fazi prejeli placebo in jih niso zdravili v dolgoročni podaljšani študiji).

Kaplan-Meierjeva ocena preživetja po 3 letih pri bolnikih, pri katerih je telesna masa na začetku znašala > 20 kg, je bila ocenjena kot 94 %, 93 % in 85 % pri preiskovancih v skupinah z majhnim, srednjim oziroma velikim odmerkom; pri bolnikih, pri katerih je telesna masa na začetku znašala ≤ 20 kg, je bila ocena preživetja 94 % in 93 % pri preiskovancih v skupinah s srednjim oziroma velikim odmerkom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Med študijo so poročali o skupno 42 smrtih, bodisi med zdravljenjem ali pa v okviru spremljanja preživetja. 37 smrti se je pojavilo pred odločitvijo Odbora za preverjanje podatkov (DMC – data monitoring committee), da se pri preiskovancih opravi titracija na manjši odmerek, kar je temeljilo na opaženem neravnovesju umrljivosti pri večjih odmerkih sildenafil. Med temi 37 primeri smrti je bilo število smrti (%) v skupini z majhnim odmerkom sildenafil 5/55 (9,1 %), v skupini s srednjim odmerkom 10/74 (13,5 %) in v skupini z velikim odmerkom 22/100 (22 %). Pozneje so poročali o dodatnih 5 primerih smrti. Vzroki smrti so bili povezani s PAH. Pri pediatričnih bolnikih s PAH se ne sme uporabljati odmerkov, večjih od priporočenih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Največjo vrednost VO_2 so ocenili 1 leto po začetku s placebom nadzorovane študije. Izmed tistih preiskovancev, zdravljenih s sildenafilom, ki so bili glede na razvoj sposobni opraviti CPET, pri 59 izmed 114 preiskovancev (52 %) niso ugotovili nobenih odstopanj pri največji vrednosti VO_2 od začetka uporabe sildenafil. Podobno se je pri 191 od 229 preiskovancev (83 %), ki so prejeli sildenafil, po enem letu ocenjevanja funkcijski razred po SZO ohranil ali izboljšal.

Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčkih

Izvedena je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z dvema krakoma in vzporedno skupino pri 59 novorojenčkih s persistentno pljučno hipertenzijo (PPHN – persistent pulmonary hypertension of the newborn) ali hipoksično respiratorno odpovedjo (HRF – hypoxic respiratory failure) in s tveganjem za PPHN z oksigenacijskim indeksom (OI – oxygenation index) > 15 in < 60 . Primarni cilj študije je bila ocena učinkovitosti in varnosti intravensko apliciranega sildenafil, dodanega terapiji z vdihavanjem dušikovega oksida (iNO – inhaled nitric oxide), v primerjavi s samostojno aplikacijo iNO.

Druga glavna opazovana dogodka sta bila stopnja neuspešnosti zdravljenja, definirana kot potreba po dodatnem zdravljenju PPHN, potreba po zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO – extracorporeal membrane oxygenation) ali smrt tekom študije; in čas zdravljenja z iNO po uvedbi intravenskega preiskovanega zdravila pri bolnikih brez neuspešnega zdravljenja. Razlika v stopnji neuspešnosti zdravljenja med dvema preučevanima skupinama ni bila statistično pomembna (27,6 % in 20,0 % pri skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil v primerjavi s skupino, ki je prejela iNO + placebo). Za bolnike brez neuspešnega zdravljenja, je bil povprečen čas zdravljenja z iNO po uvedbi intravenskega preiskovanega zdravila enak, približno 4,1 dni, za obe preučevani skupini.

Poročali so o neželenih učinkih povzročenih z zdravljenjem in resnih neželenih učinkih pri 22 (75,9 %) in 7 (24,1 %) bolnikih v skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil in pri 19 (63,3

%) ter 2 (6,7 %) bolnikov v skupini, ki je prejela iNO + placebo. Najpogosteje poročani neželeni učinki povzročeni z zdravljenjem so bili hipotenzija (8 [27,6 %] bolnikov), hipokaliemija (7 [24,1 %] bolnikov), anemija in odtegnitveni sindrom (4 [13,8 %] bolniki z vsakim neželenim učinkom) in bradikardija (3 [10,3 %] bolniki) v skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil ter pnevmotoraks (4 [13,3 %] bolniki), anemija, edem, hiperbilirubinemija, povečane vrednosti C-reaktivnega proteina ter hipotenzija (3 [10,0 %] bolniki z vsakim neželenim učinkom) v skupini, ki je prejela iNO + placebo (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sildenafil se hitro absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže v 30 do 120 minutah (mediana 60 minut) po peroralni uporabi na prazen želodec. Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost je 41 % (razpon: od 25 do 63 %). Po peroralni uporabi sildenafila trikrat na dan se AUC in C_{max} v priporočenem razponu odmerkov (od 20 do 40 mg) večata sorazmerno z odmerkom. Po peroralnih odmerkih 80 mg trikrat na dan so opažali povečanje koncentracije sildenafila v plazmi, ki je bilo več kot odmerku sorazmerno. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je bila peroralna biološka uporabnost sildenafila ob 80 mg trikrat na dan v povprečju za 43 % (90 % IZ: od 27 do 60 %) večja kot ob manjših odmerkih.

Če sildenafil zaužijemo s hrano, se hitrost absorpcije zmanjša s povprečno zakasnitvijo t_{max} 60 minut in povprečnim zmanjšanjem C_{max} za 29 %, delež absorpcije pa se pomembneje ne zmanjša (zmanjšanje AUC za 11 %).

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve (V_{ss}) sildenafila v stanju dinamičnega ravnovesja je 105 l, kar kaže, da se sildenafil porazdeli v tkiva. Po peroralnih odmerkih 20 mg trikrat na dan je povprečna največja celotna koncentracija sildenafila v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 113 ng/ml. Sildenafil in njegov glavni krožeči N-dezmetilni presnovek sta približno 96 % vezana na beljakovine v plazmi. Vezava na beljakovine ni odvisna od celotne koncentracije zdravila.

Biotransformacija

Sildenafil v glavnem odstranjujeta jetrna mikrosomska izoenzima CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (v manjši meri). Glavni presnovek v obtoku nastane z N-demetilacijo sildenafila. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna selektivnosti sildenafila, njegov vpliv na PDE5 pa *in vitro* pomeni približno 50 % vpliva matičnega zdravila. N-dezmetilni presnovek se presnovi naprej; razpolovni čas terminalne faze je približno 4 ure. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je koncentracija N-dezmetilnega presnovka v plazmi približno 72 % koncentracije sildenafila po uporabi 20 mg trikrat na dan (kar pomeni 36 % prispevek k farmakološkimi učinkom sildenafila). Posledični vpliv na učinkovitost ni znan.

Izločanje

Celotni telesni očistek sildenafila je 41 l/h in razpolovni čas terminalne faze je od 3 do 5 ur. Sildenafil se po peroralni in intravenski uporabi izloči v obliki presnovkov, pretežno v blatu (približno 80 % peroralnega odmerka) in v manjši meri v urinu (približno 13 % peroralnega odmerka).

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Zdravi starejši prostovoljci (stari 65 let ali več) so imeli manjši očistek sildenafila, zato je bila koncentracija sildenafila in aktivnega N-dezmetilnega presnovka v plazmi pri njih približno 90 % večja kot pri mlajših zdravih prostovoljcih (starih od 18 do 45 let). Zaradi starostnih razlik v vezavi na beljakovine v plazmi so se ustrezne plazemske koncentracije prostega sildenafila povečale za približno 40 %.

Ledvična insuficienca

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min) se farmakokinetika sildenafilila po enem posamičnem 50 mg peroralnem odmerku ni spremenila. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bil očistek sildenafilila manjši. Zaradi tega se je v primerjavi s prostovoljci brez okvare ledvic enake starosti AUC povečala za 100 % in C_{max} za 88 %. Poleg tega sta se pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic pomembno povečali AUC (za 200 %) in C_{max} (za 79 %) N-dezmetilnega presnovka.

Insuficienca jeter

Pri prostovoljcih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu) je bil očistek sildenafilila manjši, zato je bila AUC za 85 % večja, C_{max} pa za 47 % večja kot pri prostovoljcih primerljive starosti brez okvare jeter. Poleg tega so pri preiskovancih s cirozo ugotovili pomembno večji AUC (za 154 %) in C_{max} (za 87 %) N-dezmetilnega presnovka kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Farmakokinetika sildenafilila pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ni raziskana.

Populacijska farmakokinetika

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je bila povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v proučevanem območju od 20 do 80 mg trikrat na dan od 20 do 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih. C_{min} je bila dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih. Oba izsledka kažeta, da je pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo očistek sildenafilila manjši in/ali njegova peroralna biološka uporabnost večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Pediatrična populacija

V analizi farmakokinetičnega profila sildenafilila pri bolnikih, ki so bili vključeni v pediatrična klinična preskušanja, se je pokazalo, da je telesna masa dober napovedni dejavnik izpostavljenosti zdravilu pri otrocih. Ocenjeno je bilo, da se vrednosti razpolovnega časa koncentracij sildenafilila v plazmi gibljejo v območju od 4,2 do 4,4 ure za območje telesnih mas od 10 do 70 kg, pri teh vrednostih pa niso ugotovili nobenih razlik, ki bi jih lahko imeli za klinično pomembne. C_{max} po enkratnem peroralno uporabljenem 20 mg odmerku sildenafilila je bila ocenjena na 49, 104 oziroma 165 ng/ml za 70, 20 oziroma 10 kg bolnike. C_{max} po enkratnem peroralno uporabljenem 10 mg odmerku sildenafilila je bila ocenjena na 24, 53 oziroma 85 ng/ml za 70, 20 oziroma 10 kg bolnike. T_{max} je bila ocenjena na približno 1 uro in je bila skoraj neodvisna od telesne mase.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenosti, ki je približno petdesetkrat presejala pričakovano izpostavljenost ob odmerku 20 mg trikrat na dan pri človeku, so pri mladičih podgan, tretiranih pred skotitvijo in po njej s 60 mg sildenafilila/kg, ugotovili zmanjšanje velikosti legla, manjšo telesno maso mladičev 1. dan in manjše 4-dnevno preživetje. Učinke v predkliničnih študijah so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti na živalih ni bilo neželenih učinkov, ki bi lahko bili povezani s klinično uporabo, in ki ne bi bili opaženi tudi pri kliničnih študijah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek za peroralno suspenzijo:

Sorbitol (E420)
brezvodna citronska kislina
sukraloza
natrijev citrat (E331)
ksantanski gumi
titanov dioksid (E171)
natrijev benzoat (E211)
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Aroma grozdja:

maltodekstrin
koncentrat grozdnega soka
gumi akacije
koncentrat ananasovega soka
brezvodna citronska kislina
naravna aroma

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po rekonstituciji je peroralna suspenzija stabilna 30 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Peroralna suspenzija

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena 125 ml steklenica rjave barve (s polipropilensko navojno zaporko) vsebuje 32,27 g praška za peroralno suspenzijo.

Po rekonstituciji steklenica vsebuje 112 ml peroralne suspenzije, od katere je 90 ml namenjeno odmerjanju in uporabi.

Pakiranje: 1 steklenica

Pakiranje vsebuje tudi polipropilensko merico (z označbo za 30 ml), polipropilensko peroralno odmerno brizgo (3 ml) z batom iz HDPE in nastavek, ki se potisne v vrat steklenice, iz LDPE.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

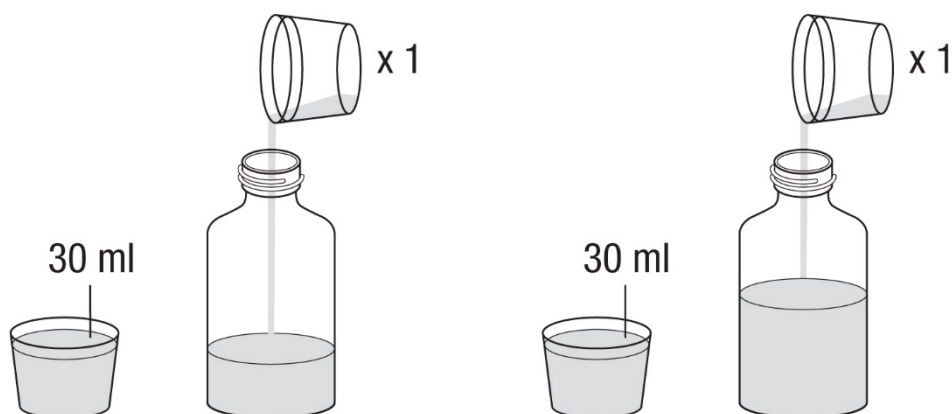
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priporočljivo je, da farmacevt peroralno suspenzijo zdravila Revatio pripravi pred izdajo bolniku.

Navodila za rekonstitucijo

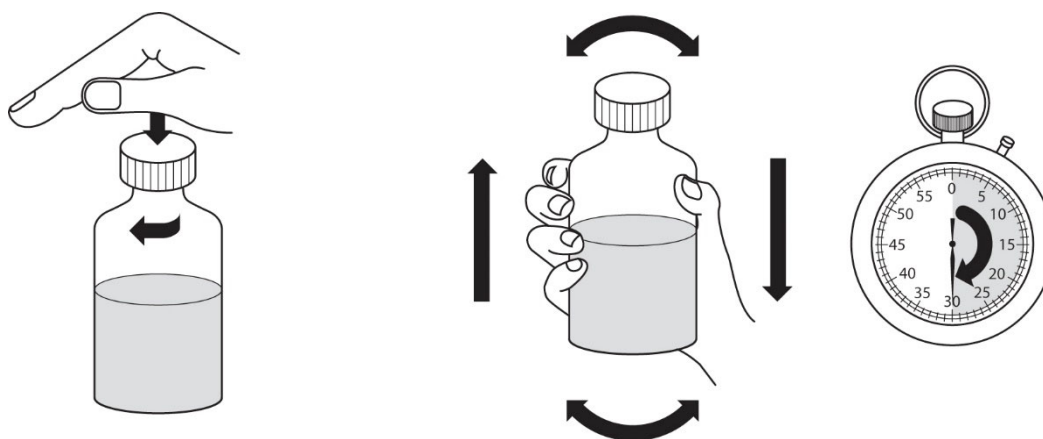
Opomba: za rekonstitucijo vsebine steklenice je treba skupno uporabiti 90 ml (3 x 30 ml) vode, ne glede na odmerek, ki bo uporabljen.

1. Rahlo udarite po steklenici, da sprostite prašek.
2. Odstranite zaporko.
3. Odmerite 30 ml vode tako, da napolnite merico (vključena v pakiranju) do označbe, nato vlijte vodo v steklenico. S pomočjo merice odmerite naslednjih 30 ml vode in dodajte v steklenico (slika 1).



slika 1

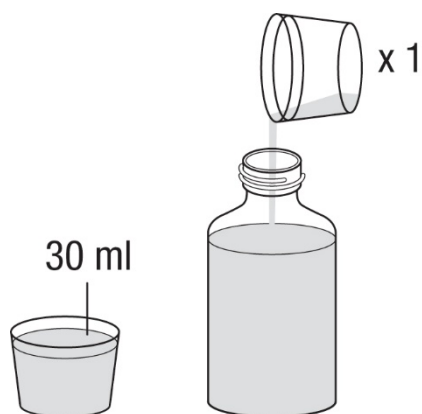
4. Namestite zaporko in steklenico močno stresajte najmanj 30 sekund (slika 2).



slika 2

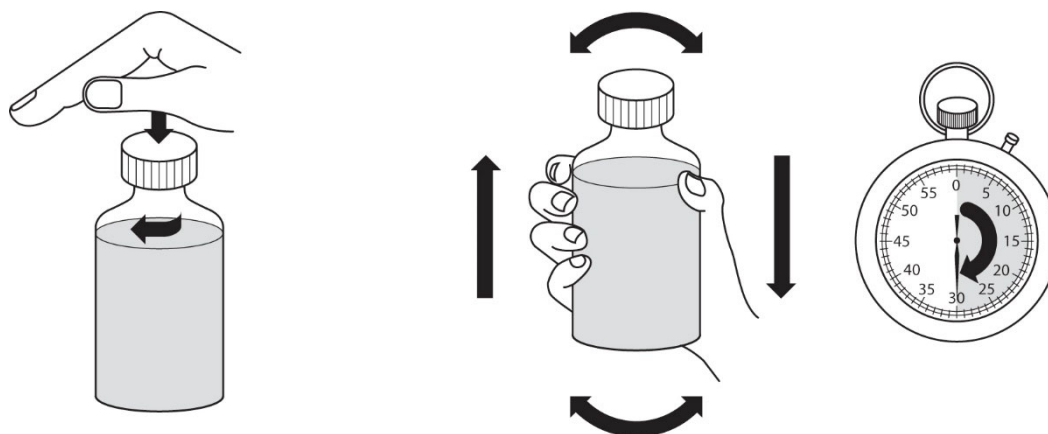
5. Odstranite zaporko.

6. Z merico ponovno odmerite 30 ml vode in dodajte v steklenico. Vedno dodajte skupno 90 ml (3 x 30 ml) vode, ne glede na odmerek, ki ga jemljete (slika 3).



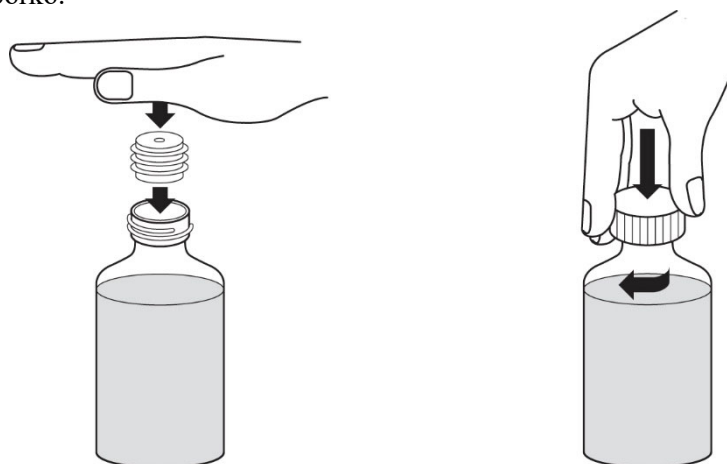
slika 3

7. Namestite zaporko in steklenico močno stresajte najmanj 30 sekund (slika 4).



slika 4

8. Odstranite zaporko.
9. Potisnite nastavek v vrat steklenice (kot je prikazano na sliki 5 spodaj). Nastavek je priložen zato, da lahko napolnite peroralno odmerno brizgo z zdravilom iz steklenice. Na steklenico namestite zaporko.

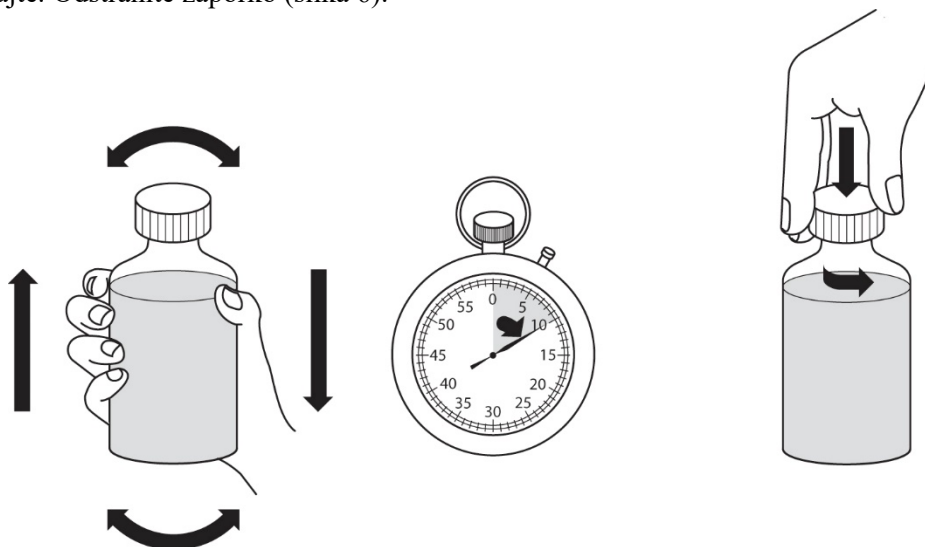


slika 5

10. Po rekonstituciji iz praška nastane bela peroralna suspenzija z okusom grozdja. Na nalepko na steklenici napišite datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane peroralne suspenzije (datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane peroralne suspenzije je 30 dni od dneva rekonstitucije). Po tem datumu neuporabljeno peroralno suspenzijo zavržite ali jo vrnite vašemu farmacevtu.

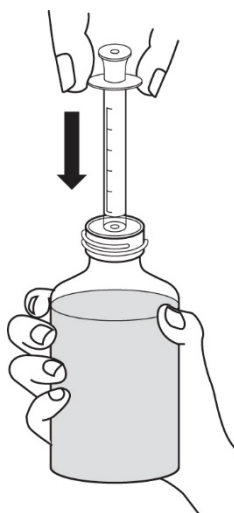
Navodila za uporabo

1. Pred uporabo zaprto steklenico rekonstituirane peroralne suspenzije najmanj 10 sekund močno stresajte. Odstranite zaporko (slika 6).



slika 6

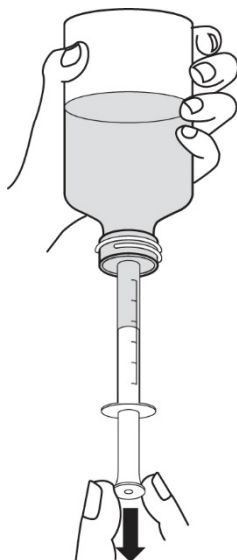
2. Medtem, ko steklenica pokončno stoji na ravni podlagi, vstavite konico peroralne odmerne brizge v nastavek (slika 7).



slika 7

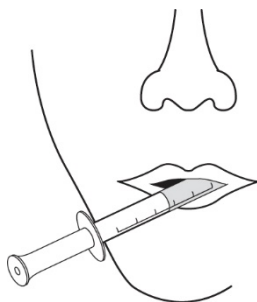
3. Medtem, ko držite peroralno odmerno brizgo na mestu, obrnite steklenico na glavo. Počasi izvlecite bat peroralne odmerne brizge do oznake, ki označuje vaš odmerek (odvzem 1 ml

vsebuje 10 mg odmerka, odvzem 2 ml pa vsebuje 20 mg odmerka). Za natančno odmerjanje mora biti zgornji rob bata poravnana z ustrezno oznako na peroralni odmerni brizgi (slika 8).



slika 8

4. Če so opazni veliki mehurčki, počasi potisnite bat nazaj v brizgo. To bo potisnilo zdravilo nazaj v steklenico. Ponovite korak 3.
5. Obrnite steklenico s še vedno nameščeno peroralno odmerno brizgo nazaj v pokončni položaj. Odstranite peroralno odmerno brizgo s steklenice.
6. Vstavite konico peroralne odmerne brizge v usta. Usmerite konico peroralne odmerne brizge proti notranji strani lica. POČASI potisnite bat peroralne odmerne brizge. Zdravila ne iztisnite hitro. Če zdravilo dajete otroku, se prepričajte, da otrok sedi ali ga držite v pokončnem položaju, preden mu date zdravilo (slika 9).



slika 9

7. Nastavek pustite v steklenici in jo zaprite z zaporko. Peroralno odmerno brizgo očistite po spodnjih navodilih.

Čiščenje in shranjevanje brizge:

1. Brizgo je treba očistiti po vsakem odmerku. Izvlecite bat iz brizge in očistite oba dela z vodo.
2. Posušite oba dela. Potisnite bat nazaj v brizgo. Shranite jo skupaj z zdravilom na varnem in čistem mestu.

Po rekonstituciji je treba peroralno suspenzijo uporabljati le s peroralno odmerno brizgo, ki je priložena vsakemu pakiranju. Za podrobnejša navodila za uporabo glejte navodila za bolnika.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/05/318/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. oktober 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 23. september 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

20 mg filmsko obložene tablete, 0,8 mg/ml raztopina za injiciranje in 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

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

20 mg filmsko obložene tablete in 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Madžarska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA/ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revatio 20 mg filmsko obložene tablete
sildenafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg sildenafil v obliki sildenafilijevega citrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 filmsko obloženih tablet
90 x 1 filmsko obložena tableta
300 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Revatio 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

STIČNA OVOJNINA/PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Revatio 20 mg tablete
sildenafil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revatio 0,8 mg/ml raztopina za injiciranje
sildenafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 0,8 mg sildenafil v obliki sildenafilijevega citrata. Ena 20 ml viala vsebuje 12,5 ml (10 mg sildenafil v obliki sildenafilijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje glukozo in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala 10 mg/12,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/318/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Revatio 0,8 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Revatio 0,8 mg/ml raztopina za injiciranje
sildenafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 0,8 mg sildenafil v obliki sildenafilijevega citrata. Ena 20 ml viala vsebuje 12,5 ml (10 mg sildenafil v obliki sildenafilijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje glukozo in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala 10 mg/12,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/318/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Revatio 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
sildenafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji ena steklenica vsebuje 1,12 g sildenafilu v obliki sildenafilijevega citrata. Končna prostornina suspenzije je 112 ml.
1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 10 mg sildenafilu v obliki sildenafilijevega citrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420) in natrijev benzoat (E211).
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno suspenzijo

1 steklenica

1 nastavek za steklenico, 1 merica in 1 peroralna odmerna brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo steklenico dobro pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Navodila za rekonstitucijo:

Rahlo udarite po steklenici, da sprostite prašek, in odstranite zaporko.

Natančno sledite navodilom za uporabo in dodajte **skupno** 90 ml vode (3 x 30 ml). Steklenico dobro pretresite dvakrat: po dodatku 60 ml in nato po dodatku preostalih 30 ml vode.

Ponovno odstranite zaporko in potisnite nastavek v vrat steklenice. Opomba: rok uporabe je 30 dni po rekonstituciji.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prašek: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po rekonstituciji: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku pri 2 °C do 8 °C. Ne zamrzujte. Preostalo suspenzijo zavržite v 30 dneh po rekonstituciji.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/318/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Revatio 10 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

STEKLENICA

1. IME ZDRAVILA

Revatio 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
sildenafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji ena steklenica vsebuje 1,12 g sildenafilu v obliki sildenafilijevega citrata. Končna prostornina suspenzije je 112 ml.

1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 10 mg sildenafilu v obliki sildenafilijevega citrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420) in natrijev benzoat (E211).

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno suspenzijo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo steklenico dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za rekonstitucijo:

Rahlo udarite po steklenici, da sprostite prašek, in odstranite zaporko.

Natančno sledite navodilom za uporabo in dodajte **skupno** 90 ml vode (3 x 30 ml). Steklenico dobro pretresite dvakrat: po dodatku 60 ml in nato po dodatku preostalih 30 ml vode.

Ponovno odstranite zaporko in potisnite nastavek v vrat steklenice. Opomba: rok uporabe je 30 dni po rekonstituciji.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prašek: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po rekonstituciji: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku pri 2 °C do 8 °C. Ne zamrzujte. Preostalo suspenzijo zavržite v 30 dneh po rekonstituciji.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM ALI LOGOTIP IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/318/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Revatio 20 mg filmsko obložene tablete sildenafil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Revatio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Revatio
3. Kako jemati zdravilo Revatio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Revatio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Revatio in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Revatio vsebuje učinkovino sildenafil, ki sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5).

Zdravilo Revatio širi žile v pljučih in s tem zniža krvni tlak v pljučih.

Zdravilo Revatio uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih žilah (pljučne arterijske hipertenzije) pri odraslih ter pri otrocih in mladostnikih, starih med 1 in 17 let.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Revatio

Ne uporabljajte zdravila Revatio

- če ste alergični na sildenafil ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo nitrate, ali dajalce dušikovega oksida, kakršen je amilnitrat. Ta zdravila pogosto uporabljamo za lajšanje bolečine v prsnem košu (angine pektoris). Zdravilo Revatio lahko močno poveča njihov učinek. Zdravniku morate povedati, če jemljete katero od teh zdravil. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika ali farmacevta.
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih, ki nastane zaradi krvnih strdkov). Zaviralci PDE5, kot je zdravilo Revatio, dokazano povečujejo hipotenzivne učinke tega zdravila. Če jemljete riociguat ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- če ste nedavno doživeli možgansko kap ali srčni infarkt ali če imate hudo bolezen jeter ali zelo nizek krvni tlak (< 90/50 mmHg).
- če jemljete zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, kot sta ketokonazol ali itrakonazol ali zdravila, ki vsebujejo ritonavir (za HIV).

- če ste kadarkoli izgubili vid zaradi motene prekrvavitve očesnega živca; to motnjo imenujemo neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Revatio se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate bolezen zaradi zamašene ali zožene vene v pljučih, ne pa zaradi zamašene ali zožene arterije.
- imate kakšno hudo težavo s srcem.
- imate težave s črpalnimi prekati srca.
- imate zvišan krvni tlak v krvnih žilah v pljučih.
- imate znižan krvni tlak v mirovanju.
- izgubite veliko količino telesnih tekočin (dehidracija), kar se lahko pojavi, ko se čezmerno potite ali ne pijete dovolj tekočin. To se lahko zgodi, če vam je slabo in imate vročino, bruhate ali imate drisko.
- imate redko dedno očesno bolezen (pigmentozni retinitis).
- imate nepravilnost rdečih krvnih celic (srpastocelično anemijo), raka krvnih celic (levkemijo), raka kostnega mozga (multipli mielom) ali kakršnokoli bolezen ali deformacijo spolnega uda.
- imate trenutno razjedo na želodcu, ste nagnjeni h krvavitvam (npr. imate hemofilijo) ali imate težave s krvavitvami iz nosu.
- jemljete zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije.

Med uporabo za zdravljenje erektilne disfunkcije (ED) pri moških so v povezavi z inhibitorji PDE5, vključno s sildenafilom, poročali o naslednjih neželenih učinkih na vid, ki so se pojavili z neznano pogostnostjo: delno, nenadno, začasno ali trajno poslabšanje ali izguba vida na enem ali obeh očesih. Če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida, **prenehajte jemati zdravilo Revatio in nemudoma obvestite zdravnika** (glejte tudi poglavje 4).

Pri moških so po jemanju sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah, ki so bile včasih boleče. Če imate erekcijo, ki nepretrgano traja dlje kot 4 ure, **prenehajte jemati zdravilo Revatio in nemudoma obvestite zdravnika** (glejte tudi poglavje 4).

Posebna navodila za bolnike, ki imajo težave z ledvicami ali jetri

Zdravniku morate povedati, če imate težave z ledvicami ali jetri, kajti morda vam bo moral prilagoditi odmere.

Otroci

Otroci, mlajši od 1 leta, ne smejo jemati zdravila Revatio.

Druga zdravila in zdravilo Revatio

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo:

- zdravila, ki vsebujejo nitrite, ali dajalce dušikovega oksida, kot je amilnitrat. Ta zdravila se pogosto uporabljajo za olajšanje pri angini pectoris ali bolečini v prsnem košu (glejte poglavje 2).
- če že jemljete riociguat, to povejte zdravniku ali farmacevtu.
- zdravila za zdravljenje pljučne hipertenzije (npr. bosentan, iloprost).
- zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (zeliščno zdravilo), rifampicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb), karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital (med drugim se uporabljata za zdravljenje epilepsije).
- zdravila proti strjevanju krvi (npr. varfarin), čeprav ta niso povzročila nobenih neželenih učinkov.
- zdravila, ki vsebujejo eritromicin, klaritromicin, telitromicin (antibiotiki za zdravljenje določenih bakterijskih okužb), sakvinavir (za HIV) ali nefazodon (za depresijo), kajti morda bo treba prilagoditi odmere.

- zaviralce alfa (npr. doksazosin) za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s prostato, saj lahko kombinacija teh dveh zdravil povzroči simptome znižanega krvnega tlaka (npr. omotica, vrtoglavica).
- zdravila, ki vsebujejo sakubitril/valsartan in se uporabljajo za zdravljenje srčnega popuščanja.

Zdravilo Revatio skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Revatio ne smete piti grenivkinega soka.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila Revatio ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Ženske v rodni dobi ne smejo uporabljati zdravila Revatio, razen če uporabljajo ustrezno kontracepcijsko metodo.

Zdravilo Revatio prehaja v vaše mleko v zelo majhnih količinah in ni pričakovati, da bi škodovalo vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Revatio lahko povzroči omotico in vpliva na vid. Preden vozite ali upravljate stroje, morate vedeti, kako se odzivate na to zdravilo.

Zdravilo Revatio vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Revatio vsebuje natrij

Zdravilo Revatio 20 mg tablete vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Revatio

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za odrasle je 20 mg trikrat na dan (v presledkih od 6 do 8 ur), s hrano ali brez nje.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 leta do 17 let, priporočeni odmerek pri bolnikih s telesno maso ≤ 20 kg znaša 10 mg trikrat na dan, pri bolnikih s telesno maso > 20 kg pa 20 mg trikrat na dan, s hrano ali brez nje. Večjih odmerkov se pri otrocih ne sme uporabljati. To zdravilo se lahko uporablja samo za odmerjanje 20 mg trikrat na dan. Za uporabo pri bolnikih s telesno maso ≤ 20 kg in pri drugih mlajših bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, so lahko primernejše druge farmacevtske oblike.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Revatio, kot bi smeli

Ne vzemite več zdravila, kot vam je naročil zdravnik.

Če ste vzeli več zdravila, kot vam je bilo naročeno, nemudoma obvestite zdravnika. Večji odmerek zdravila Revatio, kot je dovoljen, lahko poveča tveganje znanih neželenih učinkov.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Revatio

Če pozabite vzeti zdravilo Revatio, vzemite odmerek, čim se spomnite, potem pa nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Revatio

Če zdravilo Revatio nehate jemati nenadoma, se vam simptomi lahko poslabšajo. Zdravila ne nehajte

jemati, če vam tega ne naroči zdravnik. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred popolno opustitvijo zdravila odmerek nekaj dni postopoma zmanjšujete.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, nemudoma prenehajte z jemanjem zdravila Revatio in obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 2):

- če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida (pogostnost ni znana).
- če imate erekcijo, ki neprekinjeno traja več kot 4 ure. Pri moških, ki so jemali sildenafil, so poročali o podaljšani in včasih boleči erekciji (pogostnost ni znana).

Odrasli

Zelo pogosto opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so glavobol, zardevanje obraza, prebavne motnje, driska in bolečine v rokah ali nogah.

Pogosto opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so vnetje podkožja, gripi podobni simptomi, vnetje sinusov, znižano število rdečih krvnih celic (anemija), zadrževanje tekočine, težave s spanjem, tesnoba, migrena, tresenje, »mravljinčenju« podoben občutek, pekoč občutek, zmanjšana občutljivost na dotik, krvavenje v ozadju očesa, učinki na vid, zamegljen vid in občutljivost na svetlobo, vpliv na barvni vid, draženje oči, pordelost oči, vrtoglavica, bronhitis, krvavitev iz nosu, izcedek iz nosu, kašelj, zamašen nos, vnetje želodca, gastroenteritis, zgaga, hemoroidi, napenjanje v trebuhu, suha usta, izguba las in dlak, pordelost kože, nočno znojenje, bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu in zvišanje telesne temperature.

Občasno opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so zmanjšana ostrina vida, dvojni vid, nenormalni občutki v očesu, krvavitev iz penisa, prisotnost krvi v spermi in/ali urinu ter povečanje prsi pri moških.

Poročali so tudi o kožnem izpuščaju, nenadnem poslabšanju sluha ali izgubi sluha ter znižanem krvnem tlaku z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Otroci in mladostniki

O naslednjih resnih neželenih učinkih so poročali pogosto (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): pljučnica, srčno popuščanje, popuščanje desne strani srca, z okvaro srca povezan šok, visok krvni tlak v pljučih, bolečina v prsnem košu, omedlevica, okužba dihal, bronhitis, virusna okužba v želodcu in prebavilih, okužba sečil in zobna gniloba.

O naslednjih resnih neželenih učinkih, za katere menijo, da so povezani z zdravljenjem, so poročali občasno (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): alergijska reakcija (npr. kožni izpuščaj, otekanje obraza, ustnic in jezika, piskajoče dihanje, težave z dihanjem in požiranjem), epileptični krči, neredno bitje srca, okvara sluha, kratka sapa, vnetje prebavnega trakta, piskajoče dihanje zaradi motenega pretoka zraka.

Zelo pogosto opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so glavobol, bruhanje, okužba žrela, vročina, driska, gripa in krvavitev iz nosu.

Pogosto opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so občutek siljenja na bruhanje, povečane erekcije, pljučnica in izcedek iz nosu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Revatio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »Uporabno do:«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Revatio

- Učinkovina je sildenafil. Ena tableta vsebuje 20 mg sildenafilila v obliki sildenafilijevega citrata.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Revatio vsebuje natrij"), magnezijev stearat.
Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Revatio vsebuje laktozo"), triacetin.

Izgled zdravila Revatio in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Revatio so bele in okrogle oblike; na eni strani imajo oznako "VLE" in na drugi "RVT 20". Tablete so na voljo v pretisnih omotih po 90 tablet, perforiranih enoodmernih pretisnih omotih po 90 x 1 tablet in v pretisnih omotih po 300 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet:

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

Proizvajalec:

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

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

Hrvatska

Viatrix 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

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

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

Magyarország

Viatrix 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

Viatrix 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

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

Revatio 0,8 mg/ml raztopina za injiciranje sildenafil

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Revatio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Revatio
3. Kako uporabljati zdravilo Revatio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Revatio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Revatio in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Revatio vsebuje učinkovino sildenafil, ki sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5).

Zdravilo Revatio širi žile v pljučih in s tem zniža krvni tlak v pljučih.

Zdravilo Revatio uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih žilah (pljučne arterijske hipertenzije) pri odraslih.

Revatio raztopina za injiciranje je druga možna oblika zdravila Revatio za bolnike, ki začasno ne morejo jemati tablet zdravila Revatio.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Revatio

Ne uporabljajte zdravila Revatio

- če ste alergični na sildenafil ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo nitrate, ali dajalce dušikovega oksida, kakršen je amilnitrat. Ta zdravila pogosto uporabljamo za lajšanje bolečine v prsnem košu (angine pektoris). Zdravilo Revatio lahko močno poveča njihov učinek. Zdravniku morate povedati, če jemljete katero od teh zdravil. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika ali farmacevta.
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih, ki nastane zaradi krvnih strdkov). Zaviralci PDE5, kot je zdravilo Revatio, dokazano povečujejo hipotenzivne učinke tega zdravila. Če jemljete riociguat ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- če ste nedavno doživeli možgansko kap ali srčni infarkt ali če imate hudo bolezen jeter ali zelo nizek krvni tlak (< 90/50 mmHg).

- če jemljete zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, kot sta ketokonazol ali itrakonazol ali zdravila, ki vsebujejo ritonavir (za HIV).
- če ste kadarkoli izgubili vid zaradi motene prekrvavitve očesnega živca; to motnjo imenujemo nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Revatio se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate bolezen zaradi zamašene ali zožene vene v pljučih, ne pa zaradi zamašene ali zožene arterije.
- imate kakšno hudo težavo s srcem.
- imate težave s črpalnimi prekati srca.
- imate zvišan krvni tlak v krvnih žilah v pljučih.
- imate znižan krvni tlak v mirovanju.
- izgubite veliko količino telesnih tekočin (dehidracija), kar se lahko pojavi, ko se čezmerno potite ali ne pijete dovolj tekočin. To se lahko zgodi, če vam je slabo in imate vročino, bruha ali imate drisko.
- imate redko dedno očesno bolezen (pigmentozni retinitis).
- imate nepravilnost rdečih krvnih celic (srpastocelično anemijo), raka krvnih celic (levkemijo), raka kostnega mozga (multipli mielom) ali kakršnokoli bolezen ali deformacijo spolnega uda.
- imate trenutno razjedo na želodcu, ste nagnjeni h krvavitvam (npr. imate hemofilijo) ali imate težave s krvavitvami iz nosu.
- jemljete zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije.

Med uporabo za zdravljenje erektilne disfunkcije (ED) pri moških so v povezavi z inhibitorji PDE5, vključno s sildenafilom, poročali o naslednjih neželenih učinkih na vid, ki so se pojavili z neznano pogostnostjo: delno, nenadno, začasno ali trajno poslabšanje ali izguba vida na enem ali obeh očesih. Če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida, **prenehajte jemati zdravilo Revatio in nemudoma obvestite zdravnika** (glejte tudi poglavje 4).

Pri moških so po jemanju sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah, ki so bile včasih boleče. Če imate erekcijo, ki nepretrgano traja dlje kot 4 ure, **prenehajte jemati zdravilo Revatio in nemudoma obvestite zdravnika** (glejte tudi poglavje 4).

Posebna navodila za bolnike, ki imajo težave z ledvicami ali jetri

Zdravniku morate povedati, če imate težave z ledvicami ali jetri, kajti morda vam bo moral prilagoditi odmere.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ne smejo jemati zdravila Revatio.

Druga zdravila in zdravilo Revatio

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo:

- zdravila, ki vsebujejo nitrite, ali dajalce dušikovega oksida, kot je amilnitrat. Ta zdravila se pogosto uporabljajo za olajšanje pri angini pectoris ali bolečini v prsnem košu (glejte poglavje 2).
- če že jemljete riociguat, to povejte zdravniku ali farmacevtu.
- zdravila za zdravljenje pljučne hipertenzije (npr. bosentan, iloprost).
- zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (zeliščno zdravilo), rifampicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb), karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital (med drugim se uporabljata za zdravljenje epilepsije).
- zdravila proti strjevanju krvi (npr. varfarin), čeprav ta niso povzročila nobenih neželenih učinkov.

- zdravila, ki vsebujejo eritromicin, klaritromicin, telitromicin (antibiotiki za zdravljenje določenih bakterijskih okužb), sakvinavir (za HIV) ali nefazodon (za depresijo), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek.
- zaviralce alfa (npr. doksazosin) za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s prostato, saj lahko kombinacija teh dveh zdravil povzroči simptome znižanega krvnega tlaka (npr. omotica, vrtoglavica).
- zdravila, ki vsebujejo sakubitril/valsartan in se uporabljajo za zdravljenje srčnega popuščanja.

Zdravilo Revatio skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Revatio ne smete piti grenivkinega soka.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila Revatio ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Ženske v rodni dobi ne smejo uporabljati zdravila Revatio, razen če uporabljajo ustrezno kontracepcijsko metodo.

Zdravilo Revatio prehaja v vaše mleko v zelo majhnih količinah in ni pričakovati, da bi škodovalo vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Revatio lahko povzroči omotico in vpliva na vid. Preden vozite ali upravljate stroje, morate vedeti, kako se odzivate na to zdravilo.

3. Kako uporabljati zdravilo Revatio

Zdravilo Revatio se uporablja v intravenski injekciji in vam ga bo vedno dal zdravnik ali medicinska sestra. Zdravnik bo določil, koliko časa bo trajalo vaše zdravljenje in koliko zdravila Revatio za intravensko injiciranje boste dobili na dan; prav tako bo spremljal vaš odziv in vaše stanje. Običajni odmerek je 10 mg (kar ustreza 12,5 ml) trikrat na dan.

Zdravilo Revatio za intravensko injiciranje boste dobili namesto tablet zdravila Revatio.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Revatio, kot bi smeli

Če vas skrbi, da ste dobili preveč zdravila Revatio, to nemudoma povejte zdravniku ali medicinski sestri. Večji odmerek zdravila Revatio, kot je dovoljen, lahko poveča tveganje znanih neželenih učinkov.

Če ste izpustili odmerek zdravila Revatio

Ker boste zdravilo dobivali pod natančnim zdravniškim nadzorom, ni verjetno, da bi bil kakšen odmerek izpuščen. Vendar pa zdravniku ali farmacevtu povejte, če mislite, da je bil odmerek izpuščen.

Če je bil odmerek izpuščen, ne smete dobiti dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Revatio

Če zdravilo Revatio nehate uporabljati nenadoma, se vam simptomi lahko poslabšajo. Zdravnik vam bo morda pred popolno opustitvijo zdravila odmerek nekaj dni postopoma zmanjševal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, nemudoma prenehajte z jemanjem zdravila Revatio in obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 2):

- če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida (pogostnost ni znana).
- če imate erekcijo, ki neprekinjeno traja več kot 4 ure. Pri moških, ki so jemali sildenafil, so poročali o podaljšani in včasih boleči erekciji (pogostnost ni znana).

Odrasli

Neželeni učinki, opisani v kliničnih preskušanjih z intravenskim zdravilom Revatio, so bili podobni kot v kliničnih preskušanjih s tabletami zdravila Revatio. V kliničnih preskušanjih opisani pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so zardevanje, glavobol, nizek krvni tlak in občutek siljenja na bruhanje.

V kliničnih preskušanjih opisani pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo so zardevanje in občutek siljenja na bruhanje.

V kliničnih preskušanjih s tabletami zdravila Revatio zelo pogosto opisani neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so glavobol, zardevanje obraza, prebavne motnje, driska in bolečine v rokah ali nogah.

Pogosto opisani neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so vnetje podkožja, gripi podobni simptomi, vnetje sinusov, znižano število rdečih krvnih celic (anemija), zadrževanje tekočine, težave s spanjem, tesnoba, migrena, tresenje, »mravljinčenju« podoben občutek, pekoč občutek, zmanjšana občutljivost na dotik, krvavenje v ozadju očesa, učinki na vid, zamegljen vid in občutljivost na svetlobo, vpliv na barvni vid, draženje oči, pordelost oči, vrtoglavica, bronhitis, krvavitev iz nosu, izcedek iz nosu, kašelj, zamašen nos, vnetje želodca, gastroenteritis, zgaga, hemoroidi, napenjanje v trebuhu, suha usta, izguba las in dlak, pordelost kože, nočno znojenje, bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu in zvišanje telesne temperature.

Občasno opisani neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so zmanjšana ostrina vida, dvojni vid, nenormalni občutki v očesu, krvavitev iz penisa, prisotnost krvi v spermi in/ali urinu ter povečanje prsi pri moških.

Poročali so tudi o kožnem izpuščaju, nenadnem poslabšanju sluha ali izgubi sluha ter znižanem krvnem tlaku z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Revatio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala in na zunanji ovojnini poleg oznake »Uporabno do:«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Revatio

- Učinkovina je sildenafil. 1 ml raztopine vsebuje 0,8 mg sildenafil v obliki sildenafilijevega citrata. Ena 20 ml viala vsebuje 10 mg sildenafil v obliki sildenafilijevega citrata.
- Druge sestavine zdravila so: glukoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Revatio in vsebina pakiranja

Eno pakiranje zdravila Revatio raztopina za injiciranje vsebuje 20 ml prozorno stekleno vialo, zaprto s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet:

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

Proizvajalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

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

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viartis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viartis Santé

Portugal

Viartis 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

Revatio 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo sildenafil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Revatio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Revatio
3. Kako jemati zdravilo Revatio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Revatio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Revatio in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Revatio vsebuje učinkovino sildenafil, ki sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5).

Zdravilo Revatio širi žile v pljučih in s tem zniža krvni tlak v pljučih.

Zdravilo Revatio uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih žilah (pljučne arterijske hipertenzije) pri odraslih ter pri otrocih in mladostnikih, starih med 1 in 17 let.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Revatio

Ne uporabljajte zdravila Revatio

- če ste alergični na sildenafil ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo nitrate, ali dajalce dušikovega oksida, kakršen je amilnitrat. Ta zdravila pogosto uporabljamo za lajšanje bolečine v prsnem košu (angine pektoris). Zdravilo Revatio lahko močno poveča njihov učinek. Zdravniku morate povedati, če jemljete katero od teh zdravil. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika ali farmacevta.
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih, ki nastane zaradi krvnih strdkov). Zaviralci PDE5, kot je zdravilo Revatio, dokazano povečujejo hipotenzivne učinke tega zdravila. Če jemljete riociguat ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- če ste nedavno doživeli možgansko kap ali srčni infarkt ali če imate hudo bolezen jeter ali zelo nizek krvni tlak (< 90/50 mmHg).
- če jemljete zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, kot sta ketokonazol ali itrakonazol ali zdravila, ki vsebujejo ritonavir (za HIV).

- če ste kadarkoli izgubili vid zaradi motene prekrvavitve očesnega živca; to motnjo imenujemo nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Revatio se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate bolezen zaradi zamašene ali zožene vene v pljučih, ne pa zaradi zamašene ali zožene arterije.
- imate kakšno hudo težavo s srcem.
- imate težave s črpalnimi prekati srca.
- imate zvišan krvni tlak v krvnih žilah v pljučih.
- imate znižan krvni tlak v mirovanju.
- izgubite veliko količino telesnih tekočin (dehidracija), kar se lahko pojavi, ko se čezmerno potite ali ne pijete dovolj tekočin. To se lahko zgodi, če vam je slabo in imate vročino, bruhate ali imate drisko.
- imate redko dedno očesno bolezen (pigmentozni retinitis).
- imate nepravilnost rdečih krvnih celic (srpastocelično anemijo), raka krvnih celic (levkemijo), raka kostnega mozga (multipli mielom) ali kakršnokoli bolezen ali deformacijo spolnega uda.
- imate trenutno razjedo na želodcu, ste nagnjeni h krvavitvam (npr. imate hemofilijo) ali imate težave s krvavitvami iz nosu.
- jemljete zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije.

Med uporabo za zdravljenje erektilne disfunkcije (ED) pri moških so v povezavi z inhibitorji PDE5, vključno s sildenafilom, poročali o naslednjih neželenih učinkih na vid, ki so se pojavili z neznano pogostnostjo: delno, nenadno, začasno ali trajno poslabšanje ali izguba vida na enem ali obeh očesih. Če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida, **prenehajte jemati zdravilo Revatio in nemudoma obvestite zdravnika** (glejte tudi poglavje 4).

Pri moških so po jemanju sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah, ki so bile včasih boleče. Če imate erekcijo, ki nepretrgano traja dlje kot 4 ure, **prenehajte jemati zdravilo Revatio in nemudoma obvestite zdravnika** (glejte tudi poglavje 4).

Posebna navodila za bolnike, ki imajo težave z ledvicami ali jetri

Zdravniku morate povedati, če imate težave z ledvicami ali jetri, kajti morda vam bo moral prilagoditi odmere.

Otroci

Otroci, mlajši od 1 leta, ne smejo jemati zdravila Revatio.

Druga zdravila in zdravilo Revatio

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo:

- zdravila, ki vsebujejo nitrite, ali dajalce dušikovega oksida, kot je amilnitrat. Ta zdravila se pogosto uporabljajo za olajšanje pri angini pectoris ali bolečini v prsnem košu (glejte poglavje 2).
- če že jemljete riociguat, to povejte zdravniku ali farmacevtu.
- zdravila za zdravljenje pljučne hipertenzije (npr. bosentan, iloprost).
- zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (zeliščno zdravilo), rifampicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb), karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital (med drugim se uporabljata za zdravljenje epilepsije).
- zdravila proti strjevanju krvi (npr. varfarin), čeprav ta niso povzročila nobenih neželenih učinkov.
- zdravila, ki vsebujejo eritromicin, klaritromicin, telitromicin (antibiotiki za zdravljenje določenih bakterijskih okužb), sakvinavir (za HIV) ali nefazodon (za depresijo), kajti morda bo treba prilagoditi odmere.

- zaviralce alfa (npr. doksazosin) za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s prostato, saj lahko kombinacija teh dveh zdravil povzroči simptome znižanega krvnega tlaka (npr. omotica, vrtoglavica).
- zdravila, ki vsebujejo sakubitril/valsartan in se uporabljajo za zdravljenje srčnega popuščanja.

Zdravilo Revatio skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Revatio ne smete piti grenivkinega soka.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila Revatio ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Ženske v rodni dobi ne smejo uporabljati zdravila Revatio, razen če uporabljajo ustrezno kontracepcijsko metodo.

Zdravilo Revatio prehaja v vaše mleko v zelo majhnih količinah in ni pričakovati, da bi škodovalo vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Revatio lahko povzroči omotico in vpliva na vid. Preden vozite ali upravljate stroje, morate vedeti, kako se odzivate na to zdravilo.

Zdravilo Revatio vsebuje sorbitol

Zdravilo Revatio 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo vsebuje 250 mg sorbitola na ml rekonstituirane peroralne suspenzije.

Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da vi (ali vaš otrok) ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom preden vi (ali vaš otrok) vzamete ali dobite to zdravilo.

Zdravilo Revatio vsebuje natrijev benzoat

Zdravilo Revatio 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo vsebuje 1 mg natrijevega benzoata na ml rekonstituirane peroralne suspenzije. Natrijev benzoat lahko poveča ravni snovi, imenovane bilirubin. Visoke ravni bilirubina lahko privedejo do zlatenice (rumenega obarvanja kože in oči), lahko pa tudi do poškodbe možganov (encefalopatija), pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

Zdravilo Revatio vsebuje natrij

Revatio 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml rekonstituirane peroralne suspenzije, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Revatio

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za odrasle je 20 mg trikrat na dan (v presledkih od 6 do 8 ur), s hrano ali brez nje.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 leta do 17 let, priporočeni odmerek pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 20 kg, znaša 10 mg (1 ml peroralne suspenzije) trikrat na dan, pri bolnikih s telesno maso, večjo od 20 kg, pa 20 mg (2 ml peroralne suspenzije) trikrat na dan, s hrano ali brez nje. Večjih odmerkov se pri otrocih ne sme uporabljati.

Pred uporabo je treba peroralno suspenzijo dobro pretresati najmanj 10 sekund.

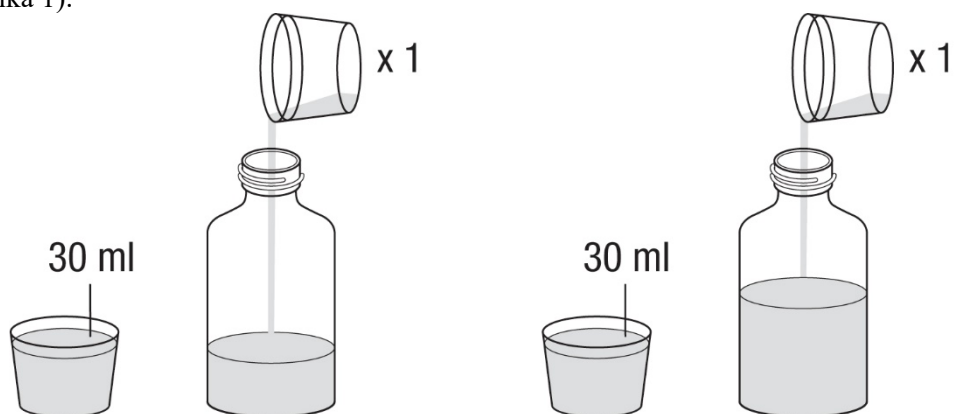
Navodila za rekonstitucijo peroralne suspenzije

Priporočljivo je, da vaš farmacevt rekonstituira (pripravi) peroralno suspenzijo, preden vam jo izroči.

Če je rekonstituirana, je peroralna suspenzija v tekoči obliki. Če prašek ni rekonstituiran, morate peroralno suspenzijo rekonstituirati s sledenjem spodnjim navodilom.

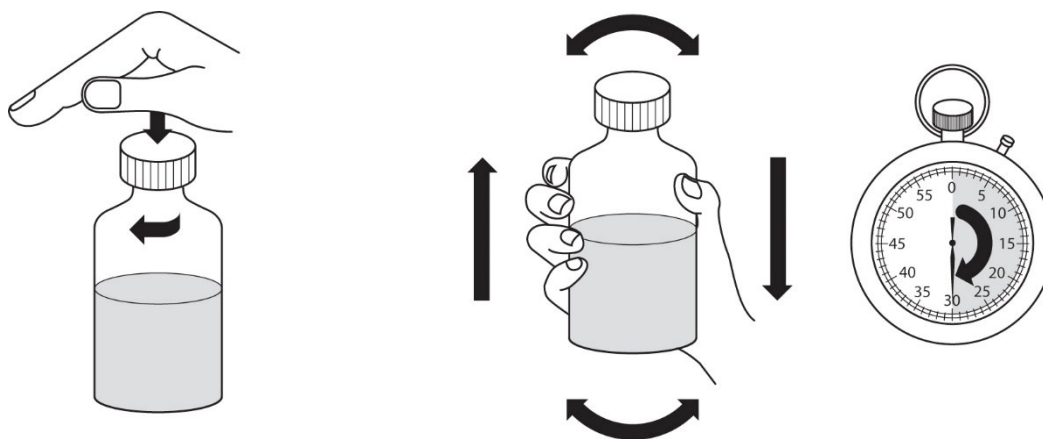
Opomba: za rekonstitucijo vsebine steklenice je treba skupno uporabiti 90 ml (3 x 30 ml) vode, ne glede na odmerek, ki ga boste jemali.

1. Rahlo udarite po steklenici, da sprostite prašek.
2. Odstranite zaporko.
3. Odmerite 30 ml vode tako, da napolnite merico (vključena v pakiranju) do označbe, nato vlijte vodo v steklenico. S pomočjo merice odmerite naslednjih 30 ml vode in jo dodajte v steklenico (slika 1).



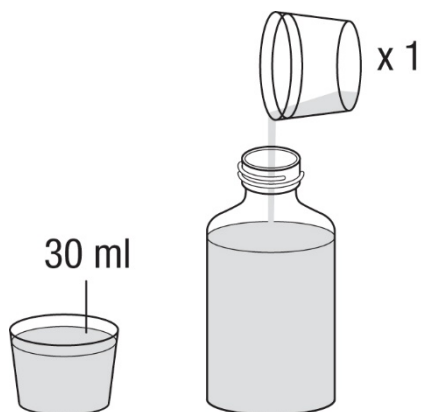
slika 1

4. Namestite zaporko in steklenico močno stresajte najmanj 30 sekund (slika 2).



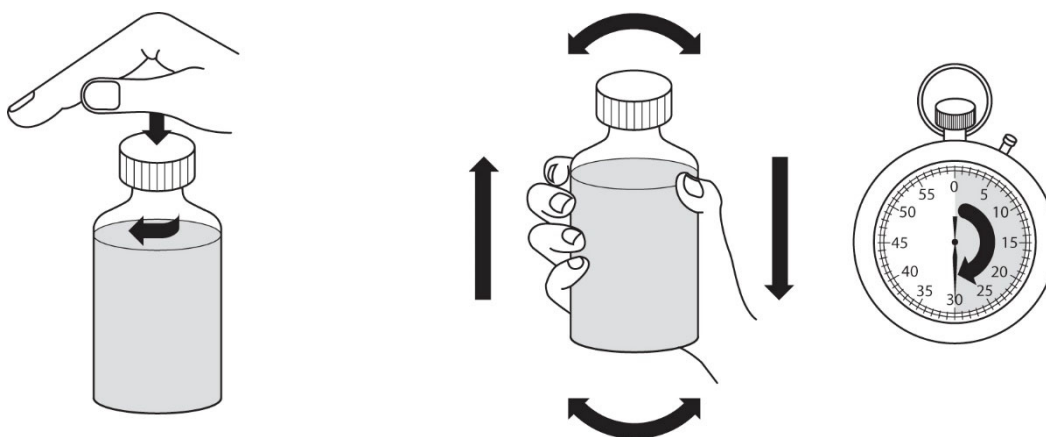
slika 2

5. Odstranite zaporko.
6. Z merico ponovno odmerite 30 ml vode in dodajte v steklenico. Vedno dodajte skupno 90 ml (3 x 30 ml) vode, ne glede na odmerek, ki ga jemljete (slika 3).



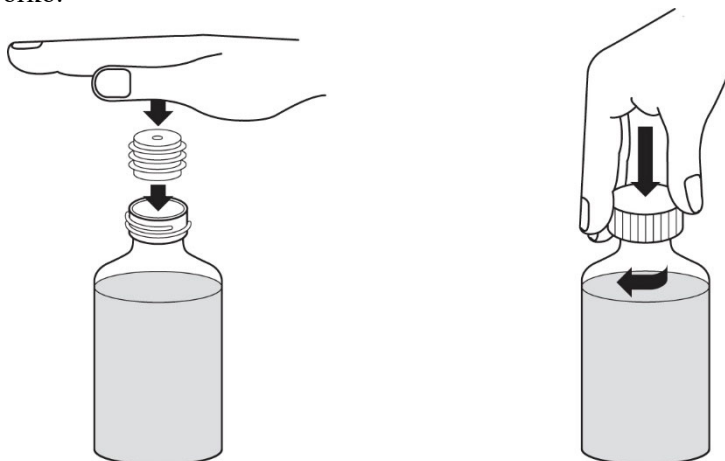
slika 3

7. Namestite zaporko in steklenico močno stresajte najmanj 30 sekund (slika 4).



slika 4

8. Odstranite zaporko.
9. Potisnite nastavek v vrat steklenice (kot je prikazano na sliki 5 spodaj). Nastavek je priložen zato, da lahko napolnite peroralno odmerno brizgo z zdravilom iz steklenice. Na steklenico namestite zaporko.



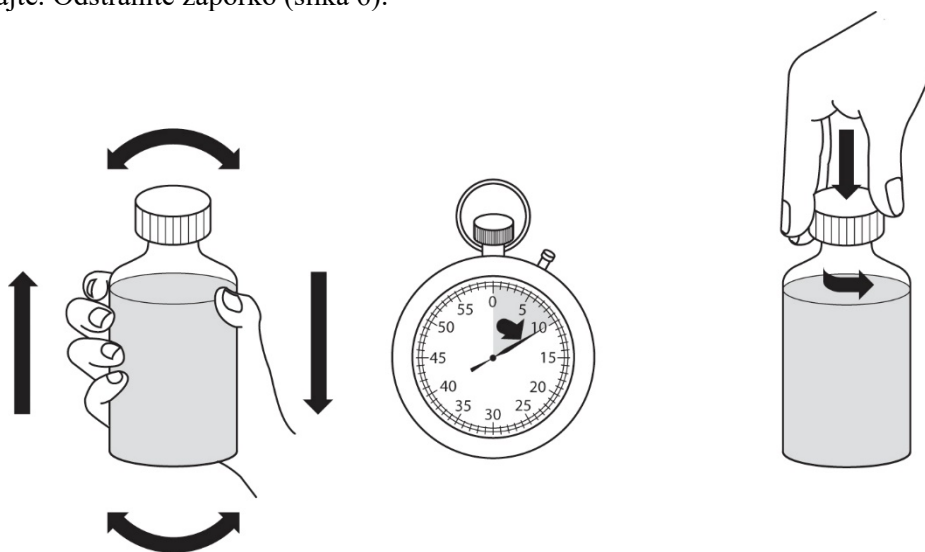
slika 5

10. Na nalepko na steklenici napišite datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane peroralne suspenzije (datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane peroralne suspenzije je 30 dni od dneva rekonstitucije). Po tem datumu neuporabljeno peroralno suspenzijo zavržite ali jo vrnite vašemu farmacevtu.

Navodila za uporabo

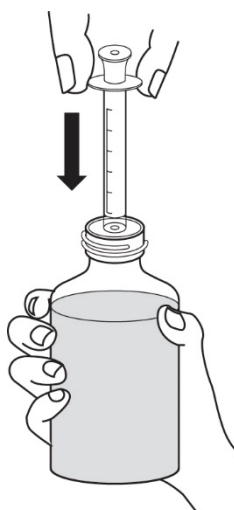
Vaš farmacevt vam bo svetoval, kako odmeriti zdravilo s pomočjo peroralne odmerne brizge, ki je priložena v pakiranju. Po rekonstituciji je treba peroralno suspenzijo uporabljati le s peroralno odmerno brizgo, ki je priložena vsakemu pakiranju. Prosimo, da pred uporabo peroralne suspenzije preberete spodnja navodila.

1. Pred uporabo zaprto steklenico rekonstituirane peroralne suspenzije najmanj 10 sekund močno stresajte. Odstranite zaporko (slika 6).



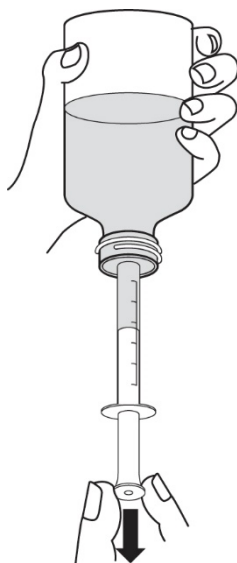
slika 6

2. Medtem, ko steklenica pokončno stoji na ravni podlagi, vstavite konico peroralne odmerne brizge v nastavek (slika 7).



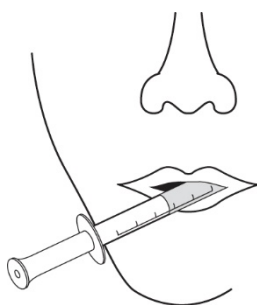
slika 7

3. Medtem, ko držite peroralno odmerno brizgo na mestu, obrnite steklenico na glavo. Počasi izvlecite bat peroralne odmerne brizge do oznake, ki označuje vaš odmerek (odvzem 1 ml vsebuje 10 mg odmerek, odvzem 2 ml pa vsebuje 20 mg odmerek). Za natančno odmerjanje mora biti zgornji rob bata poravnan z ustrezno oznako na peroralni odmerni brizgi (slika 8).



slika 8

4. Če so opazni veliki mehurčki, počasi potisnite bat nazaj v brizgo. To bo potisnilo zdravilo nazaj v steklenico. Ponovite korak 3.
5. Obrnite steklenico s še vedno nameščeno peroralno odmerno brizgo nazaj v pokončni položaj. Odstranite peroralno odmerno brizgo s steklenice.
6. Vstavite konico peroralne odmerne brizge v usta. Usmerite konico peroralne odmerne brizge proti notranji strani lica. POČASI potisnite bat peroralne odmerne brizge. Zdravila ne iztisnite hitro. Če zdravilo dajete otroku, se prepričajte, da otrok sedi ali ga držite v pokončnem položaju, preden mu date zdravilo (slika 9).



slika 9

7. Nastavek pustite v steklenici in jo zaprite z zaporko. Peroralno odmerno brizgo očistite po spodnjih navodilih.

Čiščenje in shranjevanje brizge:

1. Brizgo je treba očistiti po vsakem odmerku. Izvlecite bat iz brizge in očistite oba dela z vodo.
2. Posušite oba dela. Potisnite bat nazaj v brizgo. Shranite jo skupaj z zdravilom na varnem in čistem mestu.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Revatio, kot bi smeli

Ne vzemite več zdravila, kot vam je naročil zdravnik.

Če ste vzeli več zdravila, kot vam je bilo naročeno, nemudoma obvestite zdravnika. Večji odmerek zdravila Revatio, kot je dovoljen, lahko poveča tveganje znanih neželenih učinkov.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Revatio

Če pozabite vzeti zdravilo Revatio, vzemite odmerek, čim se spomnite, potem pa nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Revatio

Če zdravilo Revatio nehate jemati nenadoma, se vam simptomi lahko poslabšajo. Zdravila ne nehajte jemati, če vam tega ne naroči zdravnik. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred popolno opustitvijo zdravila odmerek nekaj dni postopoma zmanjšujete.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, nemudoma prenehajte z jemanjem zdravila Revatio in obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 2):

- če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida (pogostnost ni znana).
- če imate erekcijo, ki neprekinjeno traja več kot 4 ure. Pri moških, ki so jemali sildenafil, so poročali o podaljšanem in včasih boleči erekciji (pogostnost ni znana).

Odrasli

Zelo pogosto opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so glavobol, zardevanje obraza, prebavne motnje, driska in bolečine v rokah ali nogah.

Pogosto opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so vnetje podkožja, gripi podobni simptomi, vnetje sinusov, znižano število rdečih krvnih celic (anemija), zadrževanje tekočine, težave s spanjem, tesnoba, migrena, tresenje, »mravljinčenju« podobni občutek, pekoč občutek, zmanjšana občutljivost na dotik, krvavenje v ozadju očesa, učinki na vid, zamegljen vid in občutljivost na svetlobo, vpliv na barvni vid, draženje oči, pordelost oči, vrtoglavica, bronhitis, krvavitev iz nosu, izcedek iz nosu, kašelj, zamašen nos, vnetje želodca, gastroenteritis, zgaga, hemoroidi, napenjanje v trebuhu, suha usta, izguba las in dlak, pordelost kože, nočno znojenje, bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu in zvišanje telesne temperature.

Občasno opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so zmanjšana ostrina vida, dvojni vid, nenormalni občutki v očesu, krvavitev iz penisa, prisotnost krvi v spermi in/ali urinu ter povečanje prsi pri moških.

Poročali so tudi o kožnem izpuščaju, nenadnem poslabšanju sluha ali izgubi sluha ter znižanem krvnem tlaku z neznanom pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Otroci in mladostniki

O naslednjih resnih neželenih učinkih so poročali pogosto (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): pljučnica, srčno popuščanje, popuščanje desne strani srca, z okvaro srca povezan šok, visok krvni tlak v pljučih, bolečina v prsnem košu, omedlevica, okužba dihal, bronhitis, virusna okužba v želodcu in prebavilih, okužba sečil in zobna gniloba.

O naslednjih resnih neželenih učinkih, za katere menijo, da so povezani z zdravljenjem, so poročali občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): alergijska reakcija (npr. kožni izpuščaj, otekanje obraza, ustnic in jezika, piskajoče dihanje, težave z dihanjem in požiranjem), epileptični krči, neredno bitje srca, okvara sluha, kratka sapa, vnetje prebavnega trakta, piskajoče dihanje zaradi motenega pretoka zraka.

Zelo pogosto opisani neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so glavobol, bruhanje, okužba žrela, vročina, driska, gripa in krvavitev iz nosu.

Pogosto opisani neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so občutek siljenja na bruhanje, povečane erekcije, pljučnica in izcedek iz nosu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Revatio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na steklenici poleg oznake »Uporabno do:«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Prašek

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Rekonstituirana peroralna suspenzija

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku pri 2 °C do 8 °C. Ne zamrzujte. Preostalo peroralno suspenzijo zavrzite v 30 dneh po rekonstituciji.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Revatio

- Učinkovina je sildenafil v obliki sildenafilijevega citrata.
Po rekonstituciji 1 ml suspenzije vsebuje 10 mg sildenafilila v obliki sildenafilijevega citrata.
Ena steklenica rekonstituirane suspenzije (112 ml) vsebuje 1,12 g sildenafilila v obliki sildenafilijevega citrata.
- Druge sestavine zdravila so: prašek za peroralno suspenzijo: sorbitol (E420) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Revatio vsebuje sorbitol"), brezvodna citronska kislina, sukraloza, natrijev citrat (E331) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Revatio vsebuje natrij"), ksantanski gumi, titanov dioksid (E171), natrijev benzoat (E211) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Revatio vsebuje natrijev benzoat" in "Zdravilo Revatio vsebuje natrij"), brezvodni koloidni silicijev dioksid; aroma grozdja: maltodekstrin, koncentrat grozdnega soka, gumi akacije, koncentrat ananasovega soka, brezvodna citronska kislina, naravna aroma.

Izgled zdravila Revatio in vsebina pakiranja

Zdravilo Revatio je bel do skoraj bel prašek za peroralno suspenzijo, iz katerega po rekonstituciji z vodo dobimo belo peroralno suspenzijo z okusom grozdja.

Ena 125 ml steklenica rjave barve (s polipropilensko navojno zaporko) vsebuje 32,27 g praška za peroralno suspenzijo.

Po rekonstituciji steklenica vsebuje 112 ml peroralne suspenzije, od katere je 90 ml namenjeno odmerjanju in uporabi.

Pakiranje: 1 steklenica

Pakiranje vsebuje tudi polipropilensko merico (z označbo za 30 ml), polipropilensko peroralno odmerno brizgo (3 ml) z batom iz HDPE in nastavek, ki se potisne v vrat steklenice, iz LDPE.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet:

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

Proizvajalec:

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

Viartis 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

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.