

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Revatio 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράσεις

Κάθε δισκίο περιέχει επίσης 0,7 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λευκού χρώματος, τα οποία φέρουν χαραγμένο το σήμα “VLE” στη μία πλευρά και τον κωδικό “RVT 20” στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, κατηγορίας II και III σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, με στόχο τη βελτίωση ικανότητας για άσκηση. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και στην πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με νοσήματα του συνδετικού ιστού (connective tissue disease - CTD).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έως 17 ετών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στη βελτίωση ικανότητας για άσκηση ή στις πνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους σε πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Σε περίπτωση επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς παρά τη θεραπεία με Revatio, θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg τρεις φορές την ημέρα (TID). Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς που ξέχασαν να λάβουν το Revatio να πάρουν τη δόση το συντομότερο δυνατό και κατόπιν να συνεχίσουν με τη φυσιολογική δοσολογία. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να πάρουν διπλή δόση για να αναπληρώσουν τη δόση που παραλείφθηκε.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (1 έτους έως 17 ετών)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 1 και 17 ετών, η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς  $\leq 20$  kg είναι 10 mg τρεις φορές ημερησίως και για ασθενείς  $> 20$  kg είναι 20 mg τρεις φορές ημερησίως. Δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1). Τα δισκία των 20 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις όπου δόσεις 10 mg TID θα πρέπει να χορηγούνται σε νεότερους ασθενείς. Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές είναι διαθέσιμες για χορήγηση σε ασθενείς  $\leq 20$  kg και άλλους νεότερους ασθενείς, οι οποίοι δεν δύνανται να καταπιούν τα δισκία.

#### Ασθενείς που χρησιμοποιούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Γενικά, οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, όταν το sildenafil συγχωρηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αναστολείς του CYP3A4, όπως ερυθρομυκίνη ή σακουιναβίρη. Η μείωση της δοσολογίας σε 20 mg μια φορά ημερησίως συνιστάται σε περίπτωση συγχωρήγησης πιο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη. Για τη χρήση του sildenafil με τους πιο ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, βλ. παράγραφο 4.3. Προσαρμογή της δόσης του sildenafil πιθανόν να χρειαστεί κατά τη συγχωρήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι ( $\geq 65$ ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η κλινική αποτελεσματικότητα σύμφωνα με τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών, πιθανόν να είναι μικρότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  ml/min). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, μόνο εάν η θεραπεία δεν είναι καλώς ανεκτή.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child-Pugh A και B). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, μόνο εάν η θεραπεία δεν είναι καλώς ανεκτή.

Το Revatio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους και νεογνά)

Εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων, το sildenafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού, καθώς οι κίνδυνοι είναι μεγαλύτεροι από τα οφέλη (βλ. παράγραφο 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Revatio σε άλλες παθήσεις σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Διακοπή της θεραπείας

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η ξαφνική διακοπή του Revatio δεν σχετίζεται με ανακλαστική επιδείνωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο, για την αποφυγή πιθανής αιφνίδιας

κλινικής επιδείνωσης κατά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο σταδιακής ελάττωσης της δόσης. Συνιστάται εντατική παρακολούθηση κατά το διάστημα διακοπής της θεραπείας.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Revatio είναι για χρήση από του στόματος μόνο. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου κάθε 6 με 8 ώρες, με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) ή νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή, λόγω των υποτασικών αποτελεσμάτων των νιτρωδών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση των αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil, με διεγέρτες γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη, αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε υπόταση με κλινική συμπτωματολογία (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με τους πιο ισχυρούς από τους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με απώλεια της όρασης στον ένα οφθαλμό λόγω μη-αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION), ανεξάρτητα από το αν το συμβάν αυτό έχει συσχετισθεί ή όχι με προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του sildenafil δεν έχει μελετηθεί στις παρακάτω ομάδες ασθενών και επομένως η χρήση του αντενδείκνυται:

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία,

Πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου,

Σοβαρή υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg) κατά την έναρξη.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η αποτελεσματικότητα του Revatio δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (λειτουργική κατηγορία IV). Εάν η κλινική κατάσταση επιδεινωθεί, θα πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπείες, οι οποίες συνιστώνται στο σοβαρό στάδιο της ασθένειας (π.χ. epoprostenol) (βλ. παράγραφο 4.2). Η σχέση οφέλους / κινδύνου του sildenafil δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχει εκτιμηθεί ότι έχουν πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λειτουργικής κατηγορίας I σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες με sildenafil σε μορφές πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σχετιζόμενες με πρωτοπαθή (ιδιοπαθή) πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, νόσο του συνδετικού ιστού ή συγγενή καρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση του sildenafil σε άλλες μορφές της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης δεν συνιστάται.

Στη μακράς διάρκειας παιδιατρική μελέτη επέκτασης, παρατηρήθηκε αύξηση των θανάτων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.1).

#### Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η ασφάλεια του sildenafil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με γνωστές κληρονομικές εκφυλιστικές αμφιβληστροειδοπάθειες, όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (μια μειονότητα αυτών των ασθενών παρουσιάζουν γενετικές ανωμαλίες στις αμφιβληστροειδικές φωσφοδιεστεράσες), και επομένως η χρήση του δεν συνιστάται.

#### Αγγειοδιασταλτική δράση

Με τη συνταγογράφηση του sildenafil, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάζει με προσοχή εάν ασθενείς με ορισμένες υποκείμενες καταστάσεις θα μπορούσαν να επηρεασθούν δυσμενώς από την ήπια ως μέτρια αγγειοδιασταλτική επίδραση του sildenafil, για παράδειγμα ασθενείς με υπόταση, μειωμένο όγκο υγρών, σοβαρής μορφής αποφρακτικές παθήσεις της αριστεράς κοιλίας ή δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Μετά την κυκλοφορία του sildenafil στην αγορά για την ανδρική στυτική δυσλειτουργία, αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα, συσχετιζόμενα με ταυτόχρονη χρήση του sildenafil, συμπεριλαμβανομένων των: εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, κοιλιακής αρρυθμίας, αγγειακής εγκεφαλικής αιμορραγίας, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, υπέρτασης και υπότασης. Οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι, από τους ασθενείς αυτούς είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Για πολλά από τα συμβάντα που αναφέρθηκε ότι συνέβησαν κατά τη διάρκεια σεξουαλικής επαφής ή αμέσως μετά από αυτή, και για μερικά αναφέρθηκε ότι συνέβησαν μετά τη χρήση του sildenafil, χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν τα συμβάντα αυτά συσχετίζονται άμεσα με τους παράγοντες αυτούς ή με άλλους παράγοντες.

#### Πριαπισμός

Το sildenafil, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως γωνίωση, ίνωση των σπαραγγωδών σωμάτων ή νόσο του Peyronie) ή σε ασθενείς που η κατάστασή τους μπορεί να προδιαθέτει για πριαπισμό (όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία, πολλαπλό μυέλωμα ή λευχαιμία).

Έχουν αναφερθεί παρατεταμένες στύσεις και πριαπισμός με τη χρήση sildenafil κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στην περίπτωση που μία στύση διαρκεί περισσότερο από 4 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια. Εάν ο πριαπισμός δεν θεραπευτεί άμεσα, ενδέχεται να προκληθεί βλάβη των ιστών του πέους και μόνιμη απώλεια της σεξουαλικής ικανότητας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία

Το sildenafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Σε μια κλινική μελέτη, συμβάντα αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που χρειάζονταν εισαγωγή σε νοσοκομείο αναφέρθηκαν περισσότερο συχνά από ασθενείς που λάμβαναν Revatio παρά από τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, γεγονός που οδήγησε στην πρόωρη διακοπή αυτής της μελέτης.

#### Διαταραχές όρασης

Περιπτώσεις διαταραχής της όρασης έχουν αναφερθεί αυθόρμητα σε συσχέτιση με τη χορήγηση του sildenafil και άλλων αναστολέων της PDE5. Περιπτώσεις μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας, μιας σπάνιας πάθησης, έχουν αναφερθεί αυθόρμητα, καθώς και σε μία μελέτη παρατήρησης σε συσχέτιση με τη χορήγηση του sildenafil και άλλων αναστολέων της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση οποιασδήποτε αιφνίδιας διαταραχής της όρασης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

### Άλφα-αναστολείς

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα άλφα-αναστολέα, αφού η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση σε ορισμένα ευαίσθητα άτομα (βλ. παράγραφο 4.5). Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένοι στη θεραπεία με άλφα-αναστολείς πριν από την έναρξη θεραπείας με sildenafil. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλευθούν τους ασθενείς τι να κάνουν σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης.

### Διαταραχές αιμορραγίας

Μελέτες με ανθρώπινα αιμοπετάλια υποδεικνύουν ότι το sildenafil ενισχύει την αντισυγκολλητική επίδραση του νιτροπρωσσικού νατρίου *in vitro*. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια στη χρήση, όσον αφορά στη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με προβλήματα αιμορραγίας ή με ενεργό πεπτικό έλκος. Επομένως, το sildenafil πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων ωφελειών σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους.

### Ανταγωνιστές βιταμίνης K

Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, υπάρχει το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά την έναρξη θεραπείας με sildenafil όταν αυτοί ήδη λαμβάνουν ανταγωνιστή της βιταμίνης K, ειδικά στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση δευτεροπαθή ως προς νόσο του συνδετικού ιστού.

### Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που να σχετίζεται με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος απειλητικού για τη ζωή με τη χρήση αγγειοδιασταλτικών (κυρίως προστακυκλίνη) σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, εφόσον υπάρξουν σημεία εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος όταν το sildenafil χορηγείται σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα να υπάρχει σχετιζόμενη φλεβοαποφρακτική νόσος.

### Πληροφορίες εκδόχων

Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Revatio 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο. Οι ασθενείς που ακολουθούν δίαιτες με χαμηλή πρόσληψη νατρίου μπορούν να ενημερωθούν ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι «ελεύθερο νατρίου».

### Χρήση του sildenafil με βοσεντάνη

Η αποτελεσματικότητα του sildenafil σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με βοσεντάνη δεν έχει καταδειχθεί οριστικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

### Ταυτόχρονη χρήση με άλλους αναστολείς PDE5

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil, όταν συγχορηγείται με άλλους αναστολείς PDE5, συμπεριλαμβανομένου του Viagra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ και κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

### Επιδράσεις άλλων προϊόντων στο sildenafil

#### Μελέτες in vitro

Το sildenafil μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω των ισομορφών 3A4 (κύρια οδός) και 2C9 (δευτερεύουσα οδός) του κυτοχρώματος P450 (CYP). Επομένως, οι αναστολείς αυτών των ισοενζύμων μπορεί να μειώσουν την κάθαρση του sildenafil και οι επαγωγείς των ισοενζύμων αυτών μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση του sildenafil. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3.

#### Μελέτες in vivo

Η ταυτόχρονη συγχορήγηση από του στόματος sildenafil με ενδοφλέβια eroprostenol έχει αξιολογηθεί (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του sildenafil κατά τη συγχορήγηση με άλλες θεραπείες για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (π.χ. ambrisentan, ιλοπρόστη) δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Επομένως, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil κατά τη συγχορήγηση με άλλους PDE5 αναστολείς δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων κλινικής δοκιμής για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, έδειξε μία ελάττωση της κάθαρσης του sildenafil και/ή αύξηση της από του στόματος βιοδιαθεσιμότητάς του, όταν συγχορηγήθηκε με υποστρώματα του CYP3A4 ή με το συνδυασμό υποστρωμάτων του CYP3A4 και βήτα – αποκλειστών. Αυτοί ήταν οι μόνοι παράγοντες, με στατιστικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η έκθεση στο sildenafil ασθενών, που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP3A4 και το συνδυασμό υποστρωμάτων του CYP3A4 και βήτα-αποκλειστών, ήταν κατά 43 % και 66 % υψηλότερη αντιστοίχως, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων. Η έκθεση στο sildenafil ήταν 5 φορές μεγαλύτερη σε δόση 80 mg τρεις φορές την ημέρα συγκριτικά με την έκθεση σε δόση 20 mg τρεις φορές την ημέρα. Αυτό το εύρος συγκεντρώσεων καλύπτει την αύξηση της έκθεσης στο sildenafil που παρατηρείται σε ειδικά σχεδιασμένες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με τους αναστολείς του CYP3A4 (εκτός από τους πιο ισχυρούς από τους αναστολείς του CYP3A4 όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη).

Επαγωγείς του CYP3A4 φάνηκε να έχουν ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, γεγονός που επιβεβαιώθηκε στην μελέτη αλληλεπίδρασης in vivo με τον επαγωγέα του CYP3A4 βοσεντάνη.

Η συγχορήγηση της βοσεντάνης (ενός επαγωγέα μέτριας ισχύος των CYP3A4, CYP2C9 και πιθανώς του CYP2C19) 125 mg δύο φορές την ημέρα με sildenafil 80 mg τρεις φορές την ημέρα (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) ταυτόχρονα χορηγούμενα για διάστημα 6 ημερών σε υγιείς εθελοντές, είχε ως αποτέλεσμα ποσοστιαία μείωση της AUC του sildenafil κατά 63 %. Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων του sildenafil από ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ σε κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν μια μελέτη 12 εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του από του στόματος sildenafil 20 mg τρεις φορές την ημέρα, όταν προστίθεται σε μια σταθερή δόση βοσεντάνης (62,5 mg – 125 mg δύο φορές την ημέρα) έδειξε μια μείωση της έκθεσης στο sildenafil με τη συγχορήγηση της βοσεντάνης, παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η αποτελεσματικότητα του sildenafil θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4, όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, το βότανο St. John's wort (*Hypericum perforatum*) και ριφαμπικίνη.

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της ριτοναβίρης, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως), με sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της  $C_{max}$  του sildenafil ίση με 300 % (4 φορές μεγαλύτερη) και της AUC του sildenafil στο πλάσμα ίση με 1.000 % (11 φορές μεγαλύτερη). Μέσα σε 24 ώρες, τα επίπεδα του sildenafil στο πλάσμα παρέμειναν ίσα με 200 ng/ml περίπου συγκριτικά με την τιμή των 5 ng/ml περίπου για την περίπτωση που το sildenafil χορηγήθηκε μόνο του. Αυτό είναι συμβατό με τις ισχυρές επιδράσεις της ριτοναβίρης σε ένα ευρύ φάσμα υποστρωμάτων του κυτοχρώματος P450. Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα η συγχορήγηση sildenafil με ριτοναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σακουϊναβίρης, έναν αναστολέα του CYP3A4 σε σταθεροποιημένη κατάσταση (1200 mg τρεις φορές ημερησίως), με sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της  $C_{max}$  του sildenafil ίση με 140 % και της AUC του sildenafil ίση με 210 %. Το sildenafil δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της σακουϊναβίρης. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2.

Όταν μια εφάπαξ δόση 100 mg sildenafil χορηγήθηκε με ερυθρομυκίνη, έναν ειδικό αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες), υπήρξε μια μέτρια ισχύος αύξηση της συστηματικής έκθεσης (AUC) στο sildenafil ίση με 182 %. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2. Σε υγιείς άνδρες εθελοντές δεν υπήρχε ένδειξη για οποιαδήποτε επίδραση της αζιθρομυκίνης (σε δόση 500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC, στη  $C_{max}$ , στον  $T_{max}$ , στη σταθερά του ρυθμού αποβολής και στον χρόνο ημιζωής του sildenafil ή των κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη του. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Η σιμετιδίνη (800 mg), ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 και μη ειδικός αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε 56 % αύξηση των συγκεντρώσεων του sildenafil στο πλάσμα, όταν συγχορηγήθηκε με sildenafil (50 mg) σε υγιείς εθελοντές. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Οι πιο ισχυροί από τους αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αναμένεται ότι θα έχουν παρόμοιες επιδράσεις με τη ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.3). Αναστολείς του CYP3A4 όπως κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αναμένεται να έχουν επίδραση μεταξύ αυτής της ριτοναβίρης και των αναστολέων του CYP3A4 όπως σακουϊναβίρη ή ερυθρομυκίνη, υποθέτοντας μια επταπλάσια αύξηση στην έκθεση. Επομένως, προσαρμογές της δόσης συνιστώνται κατά τη χορήγηση αναστολέων CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, έδειξε ότι συγχορήγηση β-αναστολέων σε συνδυασμό με υποστρώματα του CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει επιπλέον αύξηση στην έκθεση του sildenafil συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο των υποστρωμάτων του CYP3A4.

Ο χυμός grapefruit, ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A4 στο τοίχωμα του εντέρου, μπορεί να προκαλέσει ήπιες αυξήσεις των επιπέδων του sildenafil στο πλάσμα. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης αλλά η ταυτόχρονη χρήση του sildenafil και χυμού grapefruit δεν συνιστάται.

Χορήγηση εφάπαξ δόσεων αντιόξινων (υδροξείδιο του μαγνησίου/ υδροξείδιο του αργιλίου) δεν επηρέασαν τη βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil.

Η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη 30 µg και λεβονοργεστρέλη 150 µg) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του sildenafil.

Το nicorandil είναι ένα υβρίδιο ενεργοποιητή των διαύλων καλίου και νιτρικών. Εξαιτίας του νιτρικού συστατικού που περιέχει, υπάρχει πιθανότητα σοβαρής αλληλεπίδρασης με το sildenafil (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Επιδράσεις του sildenafil σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### Μελέτες in vitro

Το sildenafil αποτελεί έναν ασθενή αναστολέα των ισομορφών 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ) του κυτοχρώματος P450.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν στην αλληλεπίδραση μεταξύ sildenafil και μη ειδικών αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης, όπως η θεοφυλλίνη ή η διτυριδαμόλη.

##### Μελέτες in vivo

Δεν βρέθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν το sildenafil (50 mg) συγχωρηγήθηκε με τολβουταμίδη (250 mg) ή βαρφαρίνη (40 mg), οι οποίες και οι δύο μεταβολίζονται από το CYP2C9.

Το sildenafil δεν είχε σημαντική επίδραση στην έκθεση ατορβαστατίνης (αύξηση 11 % της AUC), υποδεικνύοντας ότι το sildenafil δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στο CYP3A4.

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ του sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) και του acenocoumarol.

Το sildenafil (50 mg) δεν επανξάνει τον χρόνο ροής του αίματος που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (150 mg).

Το sildenafil (50 mg) δεν επανξάνει την υποτασική δράση του οιοπνεύματος σε μελέτη με υγιείς εθελοντές με μέση μέγιστη τιμή οιοπνεύματος στο αίμα ίση με 80 mg/dl.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, το sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg τρεις φορές την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα ποσοστιαία αύξηση της AUC της βοσεντάνης κατά 50 % (125 mg δύο φορές την ημέρα). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων από μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που λάμβαναν αγωγή με βοσεντάνη (62,5 mg - 125 mg δύο φορές την ημέρα) έδειξε μια αύξηση (20% (95% CI: 9,8 – 30,8)) της AUC της βοσεντάνης με τη συγχωρήγηση sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση (20 mg τρεις φορές την ημέρα) μικρότερου μεγέθους από αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές κατά τη συγχωρήγηση sildenafil 80 mg τρεις φορές την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε μια ειδικά σχεδιασμένη μελέτη αλληλεπίδρασης, στην οποία το sildenafil (100 mg) συγχωρηγήθηκε με την αμλοδιπίνη σε υπερτασικούς ασθενείς, παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση κατά 8 mmHg. Η αντίστοιχη επιπλέον μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν 7 mmHg. Αυτές οι επιπρόσθετες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοιου βαθμού με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε το sildenafil ως μονοθεραπεία σε υγιείς εθελοντές.

Σε τρεις εξειδικευμένες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, ο άλφα-αναστολέας doxazosin (4 mg και 8 mg) και το sildenafil (25 mg, 50 mg, ή 100 mg) χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς με καλοήγη

υπερπλασία προστάτη (BPH) σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin. Στους πληθυσμούς αυτών των μελετών παρατηρήθηκαν επιπλέον μειώσεις στην πίεση του συστολική και διαστολική αίματος σε ύπτια θέση, κατά μέσον όρο 7/7 mmHg, 9/5 mmHg και 8/4 mmHg και επιπλέον μειώσεις στην πίεση του αίματος σε όρθια θέση κατά μέσον όρο 6/6 mmHg, 11/4 mmHg και 4/5 mmHg, αντιστοίχως. Όταν τα sildenafil και doxazosin χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin, υπήρξαν σπάνιες αναφορές ασθενών στους οποίους εμφανίστηκε συμπτωματική ορθοστατική υπόταση. Οι αναφορές συμπεριλάμβαναν ζάλη και καρηβαρία, αλλά όχι συγκοπή. Η ταυτόχρονη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με άλφα – αναστολείς, μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση ορισμένα ευπαθή άτομα (βλ. παράγραφο 4.4).

Το sildenafil (100 mg εφάπαξ) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σακουιναβίρης, η οποία είναι αναστολέας/υπόστρωμα του CYP3A4.

Σύμφωνα με τη γνωστή επίδραση του στην οδό μονοξειδίου του αζώτου/cGMP (βλ. παράγραφο 5.1), το sildenafil έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών και επομένως αντενδείκνυται η συγχρήγηση του με δότες μονοξειδίου του αζώτου ή νιτρικών σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. παράγραφο 4.3).

Ριοσιγουάτη: Προκλινικές μελέτες έδειξαν αθροιστική επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στη συστηματική κυκλοφορία, όταν αναστολείς PDE5 συνδυάζονταν με ριοσιγουάτη. Σε κλινικές μελέτες, η ριοσιγουάτη έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τις υποτασικές επιδράσεις των αναστολέων PDE5. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ευνοϊκής κλινικής επίδρασης αυτού του συνδυασμού, στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Η ταυτόχρονη χρήση ριοσιγουάτης και αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το sildenafil δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στα επίπεδα πλάσματος των από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλης 30 µg και λεβονοργεστρέλης 150 µg).

Προσθήκη μιας μεμονωμένης δόσης sildenafil σε σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη σε ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με sildenafil σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Λόγω έλλειψης δεδομένων της επίδρασης του Revatio σε έγκυες γυναίκες, το Revatio δεν συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν χρησιμοποιούν ταυτόχρονα κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του sildenafil σε εγκύους γυναίκες. Από μελέτες σε ζώα δεν προκύπτει άμεση ή έμμεση επιβλαβής δράση όσον αφορά την κύηση και την ανάπτυξη του εμβρύου. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα ως προς την ανάπτυξη μετά την γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3).

Λόγω έλλειψης δεδομένων, το Revatio δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους γυναίκες, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

#### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεδομένα από μία θηλάζουσα γυναίκα υποδεικνύουν ότι το sildenafil και ο δραστικός μεταβολίτης του, N-απομεθυλιωμένο sildenafil, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν, αλλά οι ποσότητες που καταπίνονται, δεν θα ήταν αναμενόμενο να προκαλέσουν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ιατροί που συνταγογραφούν θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά την κλινική ανάγκη της μητέρας για sildenafil, καθώς και οποιεσδήποτε δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο παιδί που θηλάζει.

#### Γονιμότητα

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Revatio έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Καθώς έχουν αναφερθεί ζάλη και διαταραχές της όρασης σε κλινικές δοκιμές με sildenafil, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν την αντίδραση του οργανισμού τους στο Revatio, πριν οδηγήσουν ή χρησιμοποιήσουν μηχανήματα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Στη βασική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με το Revatio για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συνολικά 207 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio λαμβάνοντας δόσεις των 20 mg, 40 mg, ή 80 mg TID και 70 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς υπό θεραπεία με sildenafil σε δόσεις των 20 mg, 40 mg και 80 mg TID ήταν 2,9 %, 3,0 % και 8,5 %, αντίστοιχα, συγκριτικά με 2,9 % σε ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Από τα 277 άτομα που έλαβαν θεραπεία στη βασική μελέτη, τα 259 εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη παράτασης. Χορηγήθηκαν δόσεις έως 80 mg τρεις φορές την ημέρα (4 φορές την συνιστώμενη δόση των 20 mg τρεις φορές την ημέρα), και μετά από 3 έτη, το 87 % των 183 υπό θεραπεία στη μελέτη ασθενών ελάμβαναν Revatio 80 mg TID.

Σε μία ελεγχόμενη, με εικονικό φάρμακο, μελέτη με το Revatio ως συμπλήρωμα στη θεραπεία με ενδοφλέβια eroprostenol, για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συνολικά 134 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio (σε μία καθορισμένη τιτλοποίηση που ξεκινούσε από τα 20 mg έως τα 40 mg και στη συνέχεια στα 80 mg, τρεις φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς) και eroprostenol, ενώ 131 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με eroprostenol και εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 16 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, στους ασθενείς που λάμβαναν sildenafil/eroprostenol, ήταν 5,2 %, συγκριτικά με 10,7 % στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/eroprostenol. Οι πιο πρόσφατα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν sildenafil/eroprostenol, ήταν υπεραιμία του οφθαλμού, όραση θαμπή, ρινική συμφόρηση, νυκτερινοί ιδρώτες, οσφυαλγία και ξηροστομία. Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, κεφαλαλγία, έξαψη, πόνος στα άκρα και οίδημα παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα στους ασθενείς που λάμβαναν sildenafil/eroprostenol συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/eroprostenol. Από

τα άτομα που ολοκλήρωσαν την αρχική μελέτη, τα 242 εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη παράτασης. Χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι 80 mg TID και μετά από 3 έτη, το 68 % των 133 υπό θεραπεία στη μελέτη ασθενών ελάμβαναν Revatio 80 mg TID.

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ήπιες ως μέτριας βαρύτητας. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εμφανίστηκαν με το Revatio (συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση με 10 %) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ήταν κεφαλαλγία, έξαψη, δυσπεψία, διάρροια και πόνος στα άκρα.

Σε μια μελέτη για την αξιολόγηση των επιδράσεων των διαφορετικών επιπέδων δόσης sildenafil τα δεδομένα ασφάλειας για το sildenafil 20 mg TID (συνιστώμενη δόση) και για το sildenafil 80 mg TID (4 φορές τη συνιστώμενη δόση) ήταν σε συμφωνία με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας του sildenafil σε προηγούμενες μελέτες ΠΑΥ σε ενήλικες.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίστηκαν σε ποσοστό >1 % των ασθενών σε θεραπεία με Revatio και ήταν πιο συχνές (διαφορά > 1 %) με το Revatio στη βασική μελέτη ή στα συνδυασμένα στοιχεία του Revatio από τις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε δόσεις 20, 40 ή 80 mg TID, παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα 1 ομαδοποιημένες ανά κατηγορία και συχνότητα (πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $\leq 1/100$ ) και μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιορισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνονται με πλάγια γράμματα.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με sildenafil σε ασθενείς με ΠΑΥ και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ενήλικες**

| <b>Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (έκδοση 14.0)</b> | <b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b><br>Συχνές                                             | κυτταρίτιδα, γρίπη, βρογχίτιδα, κολπίτιδα, ρινίτιδα, γαστρεντερίτιδα                                                                                 |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b><br>Συχνές               | αναιμία                                                                                                                                              |
| <b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b><br>Συχνές                             | κατακράτηση υγρών                                                                                                                                    |
| <b>Ψυχιατρικές Διαταραχές</b><br>Συχνές                                                 | αϋπνία, ανησυχία                                                                                                                                     |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b><br>Πολύ συχνές<br>Συχνές                      | κεφαλαλγία<br>ημικρανία, τρόμος, παραισθησία, αίσθηση καύσου, υπαισθησία                                                                             |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b><br>Συχνές                                                  | αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οπτική δυσλειτουργία, θαμπή όραση, φωτοφοβία, χρωματοψία, κυανοψία, ερεθισμός του οφθαλμού, υπεραιμία του οφθαλμού |

| Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (έκδοση 14.0)                 | Ανεπιθύμητη ενέργεια                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Όχι συχνές<br>Μη γνωστές                                                                         | μειωμένη οπτική οξύτητα, διπλωπία, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό<br><i>Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION)*, Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων*, Έλλειμμα οπτικού πεδίου*</i> |
| <b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b><br>Συχνές<br>Μη γνωστές                            | ίλιγγος<br><i>αιφνίδια απώλεια ακοής</i>                                                                                                                                                                           |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b><br>Πολύ συχνές<br>Μη γνωστές                                         | έξαψη<br><i>υπόταση</i>                                                                                                                                                                                            |
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b><br>Συχνές        | επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση                                                                                                                                                                                  |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b><br>Πολύ συχνές<br>Συχνές                         | διάρροια, δυσπεψία<br>γαστρίτιδα γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, διάταση κοιλίας, ξηροστομία                                                                                                           |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b><br>Συχνές<br>Μη γνωστές                   | αλωπεκία, ερύθημα, νυκτερινοί ιδρώτες<br><i>εξάνθημα</i>                                                                                                                                                           |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b><br>Πολύ συχνές<br>Συχνές | πόνος στα άκρα<br>μυαλγία, οσφυαλγία                                                                                                                                                                               |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b><br>Όχι συχνές                                | αιματοουρία                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b><br>Όχι συχνές<br>Μη γνωστές       | αιμορραγία πέους, αιματοσπερμία, γυναικομαστία<br><i>πριαπισμός, στύση αυξημένη</i>                                                                                                                                |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b><br>Συχνές                           | πυρεξία                                                                                                                                                                                                            |

\*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες/αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν sildenafil για τη θεραπεία της ανδρικής σττυτικής δυσλειτουργίας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη του Revatio ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς 1 έως 17 ετών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, 174 ασθενείς συνολικά υποβλήθηκαν σε θεραπευτικά σχήματα με Revatio, είτε χαμηλής (10 mg σε ασθενείς > 20 kg, κανένας ασθενής ≤ 20 kg δεν έλαβε την χαμηλή δόση), μεσαίας (10 mg σε ασθενείς ≥ 8-20 kg, 20 mg σε ασθενείς ≥ 20-45 kg, 40 mg σε ασθενείς > 45 kg) ή υψηλής δόσης (20 mg σε ασθενείς ≥ 8-20 kg, 40 mg σε ασθενείς ≥ 20-45 kg, 80 mg σε ασθενείς > 45 kg) και 60 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε σε αυτή την παιδιατρική μελέτη ήταν γενικά συμβατό με αυτό των ενηλίκων (βλ. πίνακα παραπάνω). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν (με συχνότητα  $\geq 1\%$ ) σε ασθενείς που έλαβαν Revatio (συνδυασμένες δόσεις) και με συχνότητα  $> 1\%$  σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν πυρεξία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (11,5% έκαστο), έμετος (10,9%), στύση αυξημένη (συμπεριλαμβανομένων των αυτόματων στύσεων πέους σε άρρενες ασθενείς) (9,0%), ναυτία, βρογχίτιδα (4,6% έκαστο), φαρυγγίτιδα (4,0%), ρινόρροια (3,4%), και πνευμονία, ρινίτιδα (2,9% έκαστο).

Από τους 234 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο της βραχυχρόνιας, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης, οι 220 ασθενείς εισήχθησαν στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι ασθενείς που λάμβαναν ενεργό θεραπεία με sildenafil συνέχισαν να λαμβάνουν το ίδιο σχήμα θεραπείας, ενώ εκείνοι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου της βραχυχρόνιας μελέτης επανακατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε θεραπεία με sildenafil.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της βραχυχρόνιας και της μακροχρόνιας μελέτης ήταν γενικά παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν κατά τη βραχυχρόνια μελέτη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό  $>10\%$  των 229 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sildenafil (συνδυασμένη δοσολογική ομάδα, συμπεριλαμβάνοντας 9 ασθενείς που δεν συνέχισαν στη μακροχρόνια μελέτη) ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (31%), κεφαλαλγία (26%), έμετος (22%), βρογχίτιδα (20%), φαρυγγίτιδα (18%), πυρεξία (17%), διάρροια (15%), και γρίπη, επίσταξη (12% έκαστη). Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 94 (41%) από τους 229 ασθενείς που λάμβαναν sildenafil. Από τους 94 ασθενείς που ανέφεραν μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, 14/55 (25,5%) ασθενείς ήταν στην ομάδα χαμηλής δόσης, 35/74 (47,3%) στην ομάδα μεσαίας δόσης, και 45/100 (45%) στην ομάδα υψηλής δόσης. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με συχνότητα  $\geq 1\%$  σε ασθενείς που λάμβαναν sildenafil (συνδυασμένες δόσεις) ήταν πνευμονία (7,4%), καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση (5,2% έκαστη), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,1%), ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας, γαστρεντερίτιδα (2,6% έκαστη), συγκοπή, βρογχίτιδα, βρογχοπνευμονία, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (2,2% έκαστη), πόνος στο στήθος, τερηδόνα (1,7% έκαστη), και καρδιογενές σοκ, γαστρεντερίτιδα ιογενής, ουρολοίμωξη (1,3% έκαστη).

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ότι είναι σχετιζόμενες με τη θεραπεία: εντεροκολίτιδα, σπασμοί, υπερευαισθησία, συριγμός, υποξία, κώφωση νευροαισθητήρια και κοιλιακή αρρυθμία.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Σε μελέτες εφάπαξ δόσεων έως 800 mg σε εθελοντές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με χορήγηση χαμηλότερων δόσεων, αλλά οι συχνότητες εμφάνισης και η βαρύτητα τους ήταν αυξημένες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (κεφαλαλγία, έξαψη, ζάλη, δυσπεψία, και ρινική συμφόρηση, διαταραχές της όρασης) αυξήθηκε μετά από εφάπαξ δόσεις των 200 mg.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζονται τα απαιτούμενα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα. Ο τεχνητός νεφρός δεν αναμένεται να επιταχύνει την κάθαρση του φαρμάκου, γιατί το sildenafil δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αποβάλλεται με τα ούρα.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά, Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης, κωδικός ATC: G04BE03

#### Μηχανισμός δράσης

Το sildenafil αποτελεί έναν ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα της ειδικής για την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP)- φωσφοδιεστεράση τύπου 5 (PDE5), το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση της cGMP. Εκτός από την παρουσία του ενζύμου στα ενδοθηριακά τοιχώματα του πέους, η PDE5 είναι επίσης παρούσα και στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα. Επομένως, το sildenafil αυξάνει τη cGMP εντός των κυττάρων του λείου μυ των αγγείων με αποτέλεσμα τη χαλάρωση. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοδιαστολή της πνευμονικής αγγειακής κοίτης και, σε μικρότερο βαθμό, αγγειοδιαστολή στη συστηματική κυκλοφορία.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το sildenafil δρα εκλεκτικά ως προς την PDE5. Η επίδρασή του στην PDE5 είναι περισσότερο ισχυρή συγκριτικά με άλλες γνωστές φωσφοδιεστεράσες. Παρουσιάζει 10 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα ως προς την PDE6, που συμμετέχει στην οδό της φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Επίσης παρουσιάζει 80 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με την PDE1 και πάνω από 700 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με τις PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 και 11. Ειδικότερα, το sildenafil έχει πάνω από 4.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την PDE5 σε σχέση με την PDE3, την cAMP-εξειδικευμένη ισομορφή της φωσφοδιεστεράσης που συμμετέχει στον έλεγχο της καρδιακής σύσπασης.

Το sildenafil προκαλεί μικρές και παροδικές μειώσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, οι οποίες, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με συστηματική υπέρταση, η μέση μεταβολή από την έναρξη στην συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν μια μείωση κατά 9,4 mmHg και 9,1 mmHg αντιστοίχως. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, παρατηρήθηκαν μικρότερες επιδράσεις στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μείωση τόσο στη συστολική όσο και στην διαστολική πίεση κατά 2 mmHg). Στη συνιστώμενη δοσολογία των 20 mg τρεις φορές την ημέρα, δεν παρατηρήθηκαν μειώσεις στη συστολική ή τη διαστολική πίεση. Εφάπαξ δόσεις sildenafil από του στόματος μέχρι 100 mg σε υγιείς εθελοντές, δεν προκάλεσαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ΗΚΓ. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές επιπτώσεις στο ΗΚΓ.

Σε μία μελέτη των αιμοδυναμικών επιδράσεων μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg sildenafil σε 14 ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο (CAD) (> 70 % στένωση τουλάχιστον μίας στεφανιαίας αρτηρίας), η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε κατάσταση ηρεμίας μειώθηκε κατά 7 % και 6 %, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις τιμές έναρξης. Η μέση πνευμονική συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 9 %. Το sildenafil δεν παρουσίασε καμία επίδραση στην καρδιακή παροχή, και δεν επηρέασε δυσμενώς την ροή του αίματος διαμέσου των στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών.

Ήπιες και παροδικές διαφορές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/πράσινο) ανιχνεύθηκαν σε ορισμένους ασθενείς χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Farnsworth-Munsell 100 hue test μία ώρα μετά από χορήγηση μίας δόσης 100 mg, ενώ καμία επίδραση δεν ήταν ανιχνεύσιμη 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός αυτής της διαταραχής στην αντίληψη των χρωμάτων σχετίζεται με αναστολή της PDE6, η οποία εμπλέκεται στην ακολουθία αντιδράσεων φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Το sildenafil δεν επηρεάζει την οπτική οξύτητα και την ευαισθησία αντίθεσης. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με μικρό πληθυσμό ασθενών με τεκμηριωμένη πρόωμη εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που σχετίζεται με την ηλικία (9 άτομα), το sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) δεν εμφάνισε σημαντικές μεταβολές στις οφθαλμολογικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν (οπτική οξύτητα, Amsler grid, διάκριση των χρωμάτων σε προσομοίωση των σηματοδοτών οδικής κυκλοφορίας, περιμετρία Humphrey και φωτοστρές).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 278 ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού και ΠΑΥ μετά από χειρουργική επιδιόρθωση συγγενών καρδιακών βλαβών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια εκ των τεσσάρων θεραπευτικών ομάδων: εικονικό φάρμακο, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ή sildenafil 80 mg, τρεις φορές ημερησίως. Από τους 278 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, 277 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμάκου της μελέτης. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 68 (25 %) άνδρες και 209 (75 %) γυναίκες με μέση ηλικία 49 ετών (εύρος: 18 – 81 ετών) και δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών σε απόσταση από 100 έως και 450 μέτρα (μέσος όρος 344 μέτρα) κατά την έναρξη. Στους 175 ασθενείς (63 %) που συμπεριλήφθηκαν είχε διαγνωστεί πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση, σε 84 (30 %) είχε διαγνωστεί πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού και σε 18 (7 %) ασθενείς είχε διαγνωστεί πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με χειρουργική επιδιόρθωση συγγενών καρδιακών βλαβών. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν στη λειτουργική κατηγορία II (107/277, 39 %) ή III (160/277, 58 %), με μέση τιμή κατά την έναρξη στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών 378 και 326 μέτρα, αντίστοιχα, ενώ λιγότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην κατηγορία I (1/277, 0,4 %) ή IV (9/277, 3 %) κατά την έναρξη. Στην μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας < 45 % ή κλάσμα βράχυνσης αριστερής κοιλίας < 0,2.

Το sildenafil (ή το εικονικό φάρμακο) προστέθηκε στην καθορισμένη από το πρωτόκολλο συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή που ήδη ελάμβαναν οι ασθενείς, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιπηκτικού, διγοξίνης, αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, διουρητικά ή οξυγόνο. Η χρήση προστακυκλίνης, αναλόγων προστακυκλίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης δεν επιτρεπόταν ως συμπληρωματική θεραπεία, ούτε και η λήψη συμπληρωμάτων αργινίνης. Ασθενείς στους οποίους προηγουμένως απέτυχε η θεραπεία με βοσεντάνη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη κατά την 12<sup>η</sup> εβδομάδα στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών (6MWD). Μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWD παρατηρήθηκε και στις 3 δοσολογικές ομάδες του sildenafil, συγκριτικά με την ομάδα του

εικονικού φαρμάκου. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις στην 6MWD ήταν 45 μέτρα ( $p < 0,0001$ ), 46 μέτρα ( $p < 0,0001$ ) και 50 μέτρα ( $p < 0,0001$ ) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο αποτέλεσμα μεταξύ των διαφόρων δόσεων του sildenafil. Για ασθενείς με 6MWD  $< 325$  m κατά την έναρξη της μελέτης, παρατηρήθηκε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα με υψηλότερες δόσεις (βελτιώσεις διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο κατά 58 μέτρα, 65 μέτρα και 87 μέτρα, για δόσεις 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως).

Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWD στην δοσολογική ομάδα των 20 mg, όταν αναλύθηκε κατά τη λειτουργική κατηγορία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Για την κατηγορία II και την κατηγορία III, παρατηρήθηκαν οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις των 49 μέτρων ( $p = 0,0007$ ) και 45 μέτρων ( $p = 0,0031$ ), αντίστοιχα.

Η βελτίωση στην 6MWD ήταν εμφανής μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε κατά την 8<sup>η</sup> και 12<sup>η</sup> εβδομάδα. Τα αποτελέσματα ήταν γενικά σταθερά στις υποκατηγορίες ασθενών σύμφωνα με την αιτιολογία (πρωτοπαθής και σχετιζόμενη με νόσο συνδεδετικού ιστού ΠΑΥ), την λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ, το φύλο, τη φυλή, την περιοχή, τη μέση ΡΑΡ και PVRI.

Οι ασθενείς όλων των δοσολογικών ομάδων sildenafil πέτυχαν στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (mPAP) και πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR) σε σύγκριση με εκείνους, που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο επιδράσεις της θεραπείας στην μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP) ήταν - 2,7 mmHg ( $p = 0,04$ ), -3,0 mmHg ( $p = 0,01$ ) και -5,1 mmHg ( $p < 0,0001$ ) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID αντιστοίχως. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο επιδράσεις της θεραπείας στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) ήταν -178 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0051$ ), -195 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0017$ ) και -320 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p<0,0001$ ) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως. Η ποσοστιαία μείωση στις 12 εβδομάδες για τις δόσεις 20 mg, 40 mg και 80 mg sildenafil TID στην PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) ήταν αναλογικά μεγαλύτερη από την μείωση στη συστηματική αγγειακή αντίσταση (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Δεν είναι γνωστή η επίδραση του sildenafil στη θνησιμότητα.

Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, σε κάθε μία από τις δοσολογικές ομάδες sildenafil (δηλαδή 28 %, 36 % και 42 % των ατόμων που έλαβαν δόσεις sildenafil των 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως) έδειξαν βελτίωση κατά τουλάχιστον μία λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ στην εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (7 %). Οι αντίστοιχες αναλογίες πιθανοτήτων ήταν 2,92 ( $p=0,0087$ ), 4,32 ( $p=0,0004$ ) και 5,75 ( $p<0,0001$ ).

#### Μακροχρόνια δεδομένα επιβίωσης σε μη προθεραπευμένο (naïve) πληθυσμό

Ασθενείς που εισήχθησαν στη βασική μελέτη ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής σήμανσης. Στα 3 έτη το 87 % των ασθενών ελάμβαναν δόση των 80 mg TID. Συνολικά 207 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio στην κύρια μελέτη, και η μακροχρόνια κατάσταση επιβίωσης τους αξιολογήθηκε για τουλάχιστον 3 έτη. Σε αυτό τον πληθυσμό, οι εκτιμήσεις επιβίωσης Kaplan-Meier των 1, 2 και 3 ετών ήταν 96 %, 91 % και 82 %, αντίστοιχα. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με λειτουργική κατηγορία II κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας τα έτη 1, 2 και 3 ήταν 99 %, 91 %, και 84 %, αντίστοιχα, και για ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 94 %, 90 %, και 81 %, αντίστοιχα.

#### Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με eproprostamol)

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 267 ασθενείς με ΠΑΥ, οι οποίοι ήταν σταθεροποιημένοι σε θεραπεία με ενδοφλέβια eproprostamol. Στους ασθενείς με

ΠΑΥ συμπεριλαμβάνονταν εκείνοι με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση ΠΑΥ (212/267, 79 %) και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού (55/267, 21 %). Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην λειτουργική κατηγορία II (68/267, 26 %) ή III (175/267, 66 %). Λιγότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην κατηγορία I (3/267, 1 %) ή IV (16/267, 6 %) κατά την έναρξη. Για κάποιους ασθενείς (5/267, 2 %), η Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν άγνωστη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ή το sildenafil (σε καθορισμένη τιτλοποίηση που ξεκινούσε από τα 20 mg έως τα 40 mg και στη συνέχεια στα 80 mg, τρεις φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς), κατά τη χρήση τους σε συνδυασμό με ενδοφλέβια εpoprostenol.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη κατά την 16<sup>η</sup> εβδομάδα σε δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών. Υπήρξε ένα στατιστικά σημαντικό όφελος του sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών. Μία μέση, διορθωμένη αύξηση, ως προς το εικονικό φάρμακο σε απόσταση βαδίσματος 26 μέτρων παρατηρήθηκε υπέρ του sildenafil (95 % CI: 10,8, 41,2) ( $p = 0,0009$ ). Για ασθενείς με απόσταση βαδίσματος κατά την έναρξη  $\geq 325$  μέτρα, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 38,4 μέτρα υπέρ του sildenafil, ενώ για ασθενείς με απόσταση βαδίσματος κατά την έναρξη  $< 325$  μέτρα, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 2,3 μέτρα υπέρ του εικονικού φαρμάκου. Για ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΑΥ, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 31,1 μέτρα σε σύγκριση με 7,7 μέτρα για ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Η διαφορά στα αποτελέσματα ανάμεσα στις τυχαιοποιημένες υποομάδες μπορεί να έχουν προκύψει συμπτωματικά λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος.

Ασθενείς που λάμβαναν sildenafil πέτυχαν μία στατιστικά σημαντική μείωση στη μέση Πνευμονική Αρτηριακή Πίεση (mPAP) συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία μέση διορθωμένη, ως προς το εικονικό φάρμακο, επίδραση της θεραπείας των  $-3,9$  mmHg παρατηρήθηκε υπέρ του sildenafil (95 % CI:  $-5,7$ ,  $-2,1$ ) ( $p = 0,00003$ ). Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την κλινική επιδείνωση, ο οποίος καθορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το πρώτο περιστατικό κλινικής επιδείνωσης (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα, έναρξη θεραπείας με βοσεντάνη ή κλινική επιδείνωση η οποία απαιτούσε τροποποίηση της θεραπείας με εpoprostenol). Η θεραπεία με sildenafil επιβράδυνε σημαντικά τον χρόνο έως την κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0,0074$ ). 23 ασθενείς βίωσαν περιστατικά κλινικής επιδείνωσης στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (17,6 %), συγκριτικά με 8 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με sildenafil (6,0 %).

#### Μακροχρόνια Δεδομένα Επιβίωσης στη μελέτη με προϋπάρχουσα εpoprostenol

Ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη συμπληρωματικής θεραπείας με εpoprostenol ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής σήμανσης. Στα 3 έτη το 68 % των ασθενών ελάμβαναν δόση των 80 mg TID. Συνολικά 134 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio στην κύρια μελέτη, και η μακροχρόνια κατάσταση επιβίωσής τους αξιολογήθηκε για τουλάχιστον 3 έτη. Σε αυτό τον πληθυσμό, οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την επιβίωση στα 1, 2 και 3 έτη ήταν 92 %, 81 % και 74 %, αντίστοιχα.

#### Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βοσεντάνη)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 103 κλινικά σταθερούς ασθενείς με ΠΑΥ (WHO FC II και III) που βρίσκονταν σε θεραπεία με βοσεντάνη για ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα τριών μηνών. Στους ασθενείς με ΠΑΥ περιλαμβάνονταν αυτοί με πρωτοπαθή ΠΑΥ και αυτοί με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ή στο sildenafil (20 mg τρεις φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με βοσεντάνη (62,5-125 mg δύο φορές την ημέρα). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε

σχέση με την έναρξη στη 6MWD κατά την Εβδομάδα 12. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη διάμεση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη 6MWD που παρατηρείται μεταξύ του sildenafil (20 mg τρεις φορές την ημέρα) και του εικονικού φαρμάκου (13,62 μέτρα (95% CI: -3,89 με 31,12) και 14,08 μέτρα (95% CI: -1,78 με 29,95), αντίστοιχα).

Διαφορές στη 6MWD παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθή ΠΑΥ και αυτών με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Για τους ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΑΥ (67 ασθενείς), οι διάμεσες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη ήταν 26,39 μέτρα (95% CI: 10,70 με 42,08) και 11,84 μέτρα (95% CI: -8,83 με 32,52) για τις ομάδες του sildenafil και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Ωστόσο, για τους ασθενείς με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού (36 ασθενείς) οι διάμεσες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη ήταν -18,32 μέτρα (95% CI: -65,66 με 29,02) και 17,50 μέτρα (95% CI: -9,41 με 44,41) για τις ομάδες του sildenafil και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (sildenafil με βοσεντάνη έναντι βοσεντάνης μόνο) και συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του sildenafil όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

#### Επιδράσεις στη θνησιμότητα σε ενήλικες με ΠΑΥ

Μια μελέτη για τη διερεύνηση των επιδράσεων των διαφόρων επιπέδων δόσης του sildenafil στη θνησιμότητα στους ενήλικες με ΠΑΥ διενεργήθηκε μετά την παρατήρηση υψηλότερου κινδύνου θνησιμότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση sildenafil TID, με βάση το σωματικό βάρος, σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν χαμηλότερη δόση στη μακροχρόνια επέκταση της παιδιατρικής κλινικής δοκιμής (βλ. παρακάτω Παιδιατρικός πληθυσμός – Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – Μακροχρόνια δεδομένα επέκτασης).

Η μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων σε 385 ενήλικες με ΠΑΥ. Οι ασθενείς εκχωρήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1:1 σε μία από τρεις ομάδες δοσολογίας [5 mg TID (4 φορές μικρότερη από τη συνιστώμενη δόση), 20 mg TID (συνιστώμενη δόση) και 80 mg TID (4 φορές τη συνιστώμενη δόση)]. Συνολικά, η πλειονότητα των ασθενών δεν είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΠΑΥ (83,4%). Για τους περισσότερους ασθενείς, η αιτιολογία της ΠΑΥ ήταν ιδιοπαθής (71,7%). Η συνηθέστερη Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν η Κατηγορία ΙΙΙ (57,7% των ασθενών). Και οι τρεις ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισορροπημένες αναφορικά με τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία του ιστορικού διαστρωμάτωσης της θεραπείας της ΠΑΥ και της αιτιολογίας της ΠΑΥ, καθώς και με την κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τις Λειτουργικές Κατηγορίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 26,4% (n=34) για τη δόση 5 mg TID, 19,5% (n=25) για τη δόση 20 mg TID και 14,8% (n=19) με τη δόση 80 mg TID.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### *Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

Συνολικά 234 ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών έλαβαν μέρος σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων κλιμακούμενης δοσολογίας. Οι ασθενείς (38 % άρρενες και 62 % θήλεα) είχαν βάρος σώματος  $\geq 8$  kg και έπασχαν από πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση [33 %], ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση εξαιτίας συγγενούς καρδιοπάθειας [διαφυγή της συστηματικής-προς-την πνευμονική κυκλοφορία 37 %, χειρουργική επιδιόρθωση 30 %]. Σε αυτήν τη μελέτη, 63 από τους 234 ασθενείς (27 %) ήταν < 7 ετών (χαμηλή δόση

sildenafil = 2, μεσαία δόση = 17, υψηλή δόση = 28, εικονικό φάρμακο = 16) και 171 από τους 234 (73 %) ήταν 7 ετών ή μεγαλύτεροι (χαμηλή δόση sildenafil = 40, μεσαία δόση = 38, υψηλή δόση = 49, εικονικό φάρμακο = 44). Οι περισσότεροι ασθενείς ανήκαν στην Λειτουργική Κατηγορία I σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (75/234, 32 %) ή II (120/234, 51 %) κατά την έναρξη της μελέτης. Λιγότεροι ασθενείς ανήκαν στην Κατηγορία III (35/234, 15 %) ή IV (1/234, 0, 4 %). Για λίγους ασθενείς (3/234, 1,3 %) η Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν άγνωστη.

Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει ξανά ειδική θεραπεία για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και η χρήση προστακυκλίνης ή αναλόγων προστακυκλίνης και ανταγωνιστών υποδοχέων ενδοθηλίνης δεν επιτράπηκε στη μελέτη, ούτε και η χρήση συμπληρωμάτων αργινίνης, νιτρώδη, άλφα αποκλειστές και ισχυροί αναστολείς CYP450 3A4.

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας χρόνιας θεραπείας 16 εβδομάδων με από του στόματος χορηγούμενο sildenafil σε παιδιατρικούς ασθενείς στη βελτίωση ικανότητας για άσκηση όπως αυτή υπολογίζεται από την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET) σε ασθενείς που ήταν αναπτυξιακά ικανοί να εκτελέσουν το τεστ (n = 115). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριελάμβαναν αιμοδυναμική παρακολούθηση, αξιολόγηση συμπτωμάτων, Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μεταβολές στην υποκείμενη αγωγή και μετρήσεις της ποιότητας ζωής.

Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε μια από τις τρεις ομάδες θεραπείας του sildenafil, με σχήματα θεραπείας χαμηλής (10 mg), μεσαίας (10-40 mg) ή υψηλής (20-80 mg) δόσης Revatio, χορηγούμενη τρεις φορές ημερησίως ή στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι συγκεκριμένες δόσεις που χορηγούνταν σε κάθε ομάδα εξαρτώνταν από το βάρος σώματος (βλ. παράγραφο 4.8). Η αναλογία ασθενών που ελάμβαναν υποστηρικτικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά την έναρξη της μελέτης (αντιπηκτικά, διγοξίνη, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, διουρητικά και/ή οξυγόνο) ήταν παραπλήσια στη συνδυασμένη ομάδα θεραπείας με sildenafil (47,7 %) και στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (41,7 %).

Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο ήταν η διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο, ποσοστιαία μεταβολή στη μέγιστη τιμή του όγκου  $O_2$  από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16, η οποία αξιολογήθηκε με την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET) στις συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας (Πίνακας 2). 106 από τους 234 (45 %) ήταν συνολικά οι ασθενείς οι οποίοι ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET), οι οποίοι αποτελούνταν από τα παιδιά που ήταν  $\geq 7$  ετών και που ήταν αναπτυξιακά ικανά να εκτελέσουν το τεστ. Παιδιά < 7 ετών (συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας sildenafil = 47, εικονικού φαρμάκου = 16) μπορούσαν να αξιολογηθούν μόνο για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης. Οι τιμές της μέσης μέγιστης τιμής του οξυγόνου που αναλώνονταν, κατά την έναρξη της μελέτης ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων θεραπείας με sildenafil (17,37 έως 18,03 ml/kg/min), και ελαφρώς υψηλότερες για την ομάδα θεραπείας του εικονικού φαρμάκου (20,02 ml/kg/min). Τα αποτελέσματα από την κύρια ανάλυση (συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας έναντι εικονικού φαρμάκου) δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (p = 0,056) (βλ. Πίνακα 2). Η εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ της μεσαίας δόσης sildenafil και του εικονικού φαρμάκου ήταν 11,33 % (95 % CI: 1,72 με 20,94) (βλ. Πίνακα 2).

**Πίνακας 2: Διορθωμένη ως προς το Εικονικό Φάρμακο % Μεταβολή στη Μέγιστη Τιμή Όγκου O<sub>2</sub> (peak VO<sub>2</sub>) από την Έναρξη της Μελέτης ανά Ομάδα Ενεργούς Θεραπείας**

| Ομάδα θεραπείας                       | Εκτιμώμενη διαφορά  | 95 % διάστημα εμπιστοσύνης |
|---------------------------------------|---------------------|----------------------------|
| Χαμηλή δόση (n=24)                    | 3,81                | -6,11, 13,73               |
| Μεσαία δόση (n=26)                    | 11,33               | 1,72, 20,94                |
| Υψηλή δόση (n=27)                     | 7,98                | -1,64, 17,60               |
| Συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας (n=77) | 7,71<br>(p = 0,056) | -0,19, 15,60               |

n=29 για την ομάδα εικονικού φαρμάκου

Οι εκτιμήσεις βασιστήκαν σε ANCOVA ανάλυση με προσαρμογές για τις συμμεταβλητές μέγιστη τιμή όγκου O<sub>2</sub> κατά την έναρξη της μελέτης, αιτιολογία και ομάδα βάρους

Βελτιώσεις σχετιζόμενες με τη δοσολογία παρατηρήθηκαν με τον δείκτη πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVRI) και την μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP). Και οι δύο ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil έδειξαν μειώσεις στη PVRI κατά 18 % (95 % CI: 2 % με 32 %) και 27 % (95 % CI: 14 % με 39 %), αντίστοιχα, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ενώ η ομάδα χαμηλής δόσης δεν έδειξε σημαντικές διαφορές από την ομάδα εικονικού φαρμάκου (διαφορά 2 %). Οι ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil έδειξαν μεταβολές στην mPAP από την έναρξη της μελέτης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο της τάξεως -3,5 mmHg (95 % CI: -8,9, 1,9) και -7,3 mmHg (95 % CI: -12,4, -2,1), αντίστοιχα ενώ η ομάδα χαμηλής δόσης έδειξε μικρή διαφορά από το εικονικό φάρμακο (διαφορά 1,6 mmHg). Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στον καρδιακό δείκτη και στις τρεις ομάδες sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, της τάξεως 10 %, 4 % και 15 % για τις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα.

Εκδηλώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στη λειτουργική κατηγορία μόνο στους ασθενείς της υψηλής δόσης sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η αναλογία πιθανοτήτων για τις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν 0,6 (95 % CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % CI: 0,75, 6,69) και 4,52 (95 % CI: 1,56, 13,10), αντίστοιχα.

#### Μακροχρόνια δεδομένα επέκτασης

Από τους 234 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στη βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι 220 ασθενείς εισήχθησαν στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι ασθενείς που κατά τη βραχυχρόνια μελέτη βρίσκονταν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, επανακατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε θεραπεία με sildenafil. Οι ασθενείς με βάρος σώματος ≤ 20 kg εισήλθαν στις ομάδες μεσαίας ή υψηλής δόσης (1:1), ενώ οι ασθενείς με βάρος σώματος > 20 kg εισήλθαν στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας ή υψηλής δόσης (1:1:1). Από το σύνολο των 229 ασθενών που έλαβαν sildenafil, υπήρχαν 55, 74 και 100 ασθενείς στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα. Κατά τη βραχυχρόνια και τη μακροχρόνια μελέτη, η συνολική διάρκεια της θεραπείας από την έναρξη του διπλά τυφλού μέρους της μελέτης για μεμονωμένους ασθενείς κυμαινόταν από 3 έως 3129 ημέρες. Κατά ομάδα θεραπείας του sildenafil, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με sildenafil ήταν 1696 ημέρες (μη περιλαμβάνοντας τους 5 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στο διπλά τυφλό μέρος της μελέτης και δεν έλαβαν θεραπεία κατά τη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης).

Η εκτίμηση επιβίωσης Kaplan-Meier στα 3 χρόνια σε ασθενείς με βάρος > 20kg κατά την έναρξη ήταν 94 %, 93 % και 85 % για τους ασθενείς στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα. Για

ασθενείς με βάρος  $\leq 20$  kg κατά την έναρξη, η εκτίμηση επιβίωσης ήταν 94 % και 93 % για τους ασθενείς στις ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, αναφέρθηκαν συνολικά 42 θάνατοι, είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας είτε κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης. Οι 37 θάνατοι συνέβησαν πριν από την απόφαση που ελήφθη από την Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (Data Monitoring Committee) για μείωση της δοσολογίας ασθενών, με βάση την παρατηρηθείσα ανισορροπία στη θνησιμότητα με τις αυξανόμενες δόσεις του sildenafil. Μεταξύ αυτών των 37 θανάτων, ο αριθμός (%) των θανάτων ήταν 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), και 22/100 (22%) στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil, αντίστοιχα. Επιπλέον 5 θάνατοι αναφέρθηκαν μεταγενέστερα. Οι αιτίες των θανάτων σχετίζονταν με την ΠΑΥ. Δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Μετά από ένα έτος από την έναρξη της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης αξιολογήθηκε η μέγιστη τιμή του όγκου  $O_2$  (peak  $VO_2$ ). Από τους ασθενείς που έλαβαν sildenafil και ήταν αναπτυξιακά ικανοί να εκτελέσουν την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET), 59/114 ασθενείς (52 %) δεν έδειξαν καμία επιδείνωση στην μέγιστη τιμή του όγκου  $O_2$  από την έναρξη της χορήγησης του sildenafil. Παρομοίως, 191 από τους 229 ασθενείς (83 %) που είχαν λάβει sildenafil είχαν είτε διατηρήσει είτε βελτιώσει την Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, στην αξιολόγηση μετά από 1 έτος.

#### *Εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού*

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, δύο σκελών, παράλληλων ομάδων και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 59 νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN), ή με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια του νεογνού (hypoxic respiratory failure, HRF) και σε κίνδυνο για PPHN με δείκτη οξυγόνωσης (oxygenation index, OI)  $>15$  και  $<60$ . Ο πρωτεύων στόχος ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil όταν προστίθεται στη θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (inhaled nitric oxide, iNO) σε σύγκριση με το iNO ως μονοθεραπεία.

Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν το ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας, που ορίζεται ως ανάγκη για επιπρόσθετη θεραπεία στοχεύοντας την PPHN, ανάγκη για εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης, ή θάνατος κατά τη διάρκεια της μελέτης, και ο χρόνος θεραπείας με iNO μετά την έναρξη του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου της μελέτης χωρίς αποτυχία θεραπείας. Η διαφορά στα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (27,6% και 20% στην ομάδα με iNO + του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil και στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα). Για τους ασθενείς χωρίς αποτυχία θεραπείας, ο μέσος χρόνος θεραπείας με iNO μετά την έναρξη του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου της μελέτης ήταν ο ίδιος, περίπου 4,1 μέρες, και για τις 2 ομάδες θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 22 (75,9%) και 7 (24,1%) άτομα στην ομάδα με iNO συν του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil, αντίστοιχα, και σε 19 (63,3%) και 2 (6,7%) άτομα στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ήταν η υπόταση (8 [27,6%] άτομα), η υποκαλιαίμια (7 [24,1%] άτομα), η αναιμία και το σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου (4 [13,8%] άτομα η καθεμία) και η βραδυκαρδία (3 [10,3%] άτομα) στην ομάδα με iNO + του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil, και ο πνευμοθώρακας (4 [13,3%] άτομα), η αναιμία, το οίδημα, η υπερχολερυθριναιμία, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, και η υπόταση (3 [10,0%] άτομα η καθεμία) στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Το sildenafil απορροφάται ταχέως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 30 με 120 λεπτά (διάμεσος χρόνος 60 λεπτά) με χορήγηση από του στόματος, σε κατάσταση νηστείας. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα, μετά από χορήγηση από του στόματος, είναι 41 % (εύρος 25-63 %). Μετά από χορήγηση sildenafil από του στόματος τρεις φορές την ημέρα, η AUC και η  $C_{max}$  αυξάνουν ανάλογα με τη δόση στο φάσμα των 20-40 mg. Μετά την χορήγηση από του στόματος δόσεων 80 mg τρεις φορές την ημέρα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων του sildenafil στο πλάσμα απ' ότι θα αναλογούσε στη δόση. Στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil στη δόση 80 mg τρεις φορές ημερησίως ήταν κατά μέσο όρο 43 % (90 % CI: 27 % - 60 %) υψηλότερη συγκριτικά με τις χαμηλότερες δόσεις.

Όταν το sildenafil λαμβάνεται με τροφή, ο ρυθμός της απορρόφησης μειώνεται με μέση καθυστέρηση στο  $T_{max}$  ίση με 60 λεπτά και μέση μείωση της  $C_{max}$  κατά 29 %, ωστόσο ο βαθμός απορρόφησης δεν επηρεάστηκε σημαντικά (η AUC μειώθηκε κατά 11 %).

### Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) του sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 105 l, γεγονός που φανερώνει την κατανομή του στους ιστούς. Μετά από δόσεις 20 mg τρεις φορές την ημέρα από του στόματος, η μέση μέγιστη συνολική συκέντρωση του sildenafil στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 113 ng/ml. Το sildenafil και ο κύριος N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης του στην κυκλοφορία, δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 96 %. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τις συνολικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου.

### Βιομετασχηματισμός

Το sildenafil υποβάλλεται σε κάθαρση κυρίως μέσω των ισοενζύμων των ηπατικών μικροσωμάτων CYP3A4 (κύρια οδός) και CYP2C9 (δευτερεύουσα οδός). Ο κύριος μεταβολίτης του sildenafil στη κυκλοφορία προέρχεται από την N-απομεθυλίωσή του. Ο μεταβολίτης αυτός έχει εκλεκτικότητα ως προς τις φωσφοδιεστεράσες ανάλογη αυτής του sildenafil και παρουσιάζει περίπου 50 % δραστηριότητα, *in vitro*, ως προς την PDE5, σε σχέση με το μητρικό φάρμακο. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω, με τελικό χρόνο ημιζωής 4 ώρες περίπου. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι συγκεντρώσεις του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περίπου το 72 % εκείνων του sildenafil μετά την χορήγηση 20 mg τρεις φορές την ημέρα (που αποτελεί συμβολή κατά 36 % στις φαρμακολογικές επιδράσεις του sildenafil). Η επακόλουθη επίδραση στην αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστή.

### Αποβολή

Η συνολική κάθαρση του sildenafil από τον οργανισμό είναι 41 l/ώρα με επακόλουθο τελικό χρόνο ημιζωής 3-5 ώρες. Μετά είτε την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση, το sildenafil αποβάλλεται με τη μορφή μεταβολιτών κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 80 % της δόσης που χορηγήθηκε από του στόματος) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (περίπου το 13 % της δόσης που χορηγήθηκε από το στόματός).

## Φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ειδικές ομάδες ασθενών

### Ηλικιωμένοι

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (65 ετών και άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση του sildenafil, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 90 % περίπου υψηλότερων συγκεντρώσεων του sildenafil και του ενεργού N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη του στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνες που εμφανίζονται σε νεότερους υγιείς εθελοντές (18-45 ετών). Λόγω διαφορών στο βαθμό δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος που οφείλονται στην ηλικία, η αντίστοιχη αύξηση στη συγκέντρωση του ελεύθερου sildenafil στο πλάσμα ήταν περίπου 40 %.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης = 30-80 ml/min), η φαρμακοκινητική του sildenafil δεν μεταβλήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης των 50 mg. Σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η κάθαρση του sildenafil ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα την μέση αύξηση των AUC και  $C_{max}$  κατά 100 % και 88 %, αντίστοιχα, σε σύγκριση με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι τιμές AUC και  $C_{max}$  για τον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά κατά 200 % και 79 %, αντίστοιχα, σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

### Ηπατική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος (Δείκτες Child-Pugh A και B), η κάθαρση του sildenafil ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα τη μέση αύξηση των AUC (85 %) και  $C_{max}$  (47 %), σε σύγκριση με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς ηπατική ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι τιμές AUC και  $C_{max}$  για τον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά κατά 154 % και 87 % αντιστοίχως σε κίρρωτικούς ασθενείς, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί.

### Φαρμακοκινητική του πληθυσμού

Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι μέσες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 20 – 50 % υψηλότερες έναντι του ερευνηθέντος εύρους δόσεων των 20 – 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκε διπλασιασμός της  $C_{min}$  σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Από τα δύο ευρήματα προκύπτει χαμηλότερη κάθαρση και/ή υψηλότερη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Από την ανάλυση του φαρμακοκινητικού προφίλ του sildenafil σε ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες, το βάρος του σώματος έδειξε ότι είναι ένας καλός τρόπος πρόβλεψης της έκθεσης του φαρμάκου στα παιδιά. Οι συγκεντρώσεις του sildenafil στο πλάσμα υπολογίζεται ότι έχουν χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται ανάμεσα σε 4,2 σε 4,4 ώρες, σε βάρος σώματος από 10 έως 70 kg και δεν έδειξαν κάποιες διαφορές που θα παρουσιάζονταν ως κλινικά σημαντικές. Η  $C_{max}$  μετά από μια εφάπαξ δόση sildenafil 20 mg που χορηγήθηκε από του στόματος υπολογίστηκε στα 49, 104 και 165 ng/ml για ασθενείς με βάρος 70, 20 και 10 kg, αντίστοιχα. Η  $C_{max}$  μετά από μια εφάπαξ δόση sildenafil 10 mg που χορηγήθηκε από του στόματος υπολογίστηκε στα 24, 53 και 85 ng/ml για ασθενείς με βάρος 70, 20 και 10 kg, αντίστοιχα. Η  $T_{max}$  υπολογίστηκε περίπου 1 ώρα μετά από την χορήγηση και ήταν σχεδόν ανεξάρτητη από το βάρος σώματος.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγή και ανάπτυξης.

Στα νεογνά αρουραίων, τα οποία έλαβαν πριν και μετά τη γέννηση 60 mg/kg sildenafil (δόση κατά περίπου 50 φορές μεγαλύτερη από την υπολογιζόμενη ανθρώπινη έκθεση στη δοσολογία 20 mg τρεις φορές ημερησίως), παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός νεογνών ανά εγκυμοσύνη, μειωμένο βάρος νεογνού την πρώτη ημέρα και μειωμένη επιβίωση τεσσάρων ημερών. Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε εκθέσεις που κρίνονται επαρκώς μεγαλύτερες από τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο, δείχνοντας μικρή σημασία ως προς την κλινική χρήση.

Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες, με πιθανή σημασία σε κλινική χρήση, σε ζώα μετά από έκθεση σε επίπεδα κλινικά σχετιζόμενα, οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν επίσης σε κλινικές μελέτες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο)

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Λακτόζη μονοϋδρική

Γλυκερόλη τριοξική

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/Αλουμινίου των 90 δισκίων.

Μέγεθος συσκευασίας 90 δισκίων σε χάρτινο κουτί.

90 x 1 δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης PVC/Αλουμινίου.

Κυψέλες PVC/Αλουμινίου των 300 δισκίων.  
Μέγεθος συσκευασίας 300 δισκίων σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Κάτω Χώρες

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Οκτωβρίου 2005  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Σεπτεμβρίου 2010

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revatio 0,8 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,8 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας). Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 12,5 ml διαλύματος (10 mg sildenafil, ως κιτρικό άλας).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαφανές, άχρωμο διάλυμα.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Revatio ενέσιμο διάλυμα ενδείκνυται για την θεραπεία ενηλίκων ασθενών ( $\geq 18$  ετών) με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση στους οποίους έχει ήδη συνταγογραφηθεί Revatio χορηγούμενο από του στόματος και οι οποίοι προσωρινά αδυνατούν να λάβουν θεραπεία χορηγούμενη από του στόματος, αλλά είναι κατά τα άλλα κλινικά και αιμοδυναμικά σταθεροί.

Το Revatio (από του στόματος) ενδείκνυται για την θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, κατηγορίας II και III σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, με στόχο τη βελτίωση ικανότητας για άσκηση. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και στην πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με νοσήματα του συνδετικού ιστού (connective tissue disease - CTD).

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Σε περίπτωση επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς παρά τη θεραπεία με Revatio, θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Το Revatio ενέσιμο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους έχει ήδη συνταγογραφηθεί Revatio χορηγούμενο από του στόματος ως αντικατάσταση της από του στόματος θεραπείας, σε καταστάσεις κατά τις οποίες δεν μπορούν να λάβουν προσωρινά Revatio χορηγούμενο από του στόματος.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δόσεων υψηλότερων των 12,5 ml (10 mg) τρεις φορές την ημέρα (TID) δεν έχουν τεκμηριωθεί.

## Δοσολογία

### Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg (αντιστοιχεί σε 12,5 ml) τρεις φορές ημερησίως, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια εφάπαξ ένεση (βλ. παράγραφο 6.6).

Μια δόση Revatio ενέσιμο διάλυμα των 10 mg προβλέπεται ότι θα παρέχει έκθεση στο sildenafil και στον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη του και φαρμακολογικά αποτελέσματα συγκρίσιμα με αυτά μιας δόσης 20 mg χορηγούμενης από του στόματος.

### Ασθενείς που χρησιμοποιούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Γενικά, οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δοσολογίας σε 10 mg δύο φορές ημερησίως, όταν το sildenafil συγχωρηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αναστολείς του CYP3A4, όπως ερυθρομυκίνη ή σακουιναβίρη. Η μείωση της δοσολογίας σε 10 mg μια φορά ημερησίως συνιστάται σε περίπτωση συγχωρήγησης πιο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως κλαριθρομυκίνη, τελιοθρομυκίνη και νεφασοδόνη. Για τη χρήση του sildenafil με τους πιο ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, βλ. παράγραφο 4.3. Προσαρμογή της δόσης του sildenafil πιθανόν να χρειαστεί κατά τη συγχωρήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι ( $\geq 65$ ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η κλινική αποτελεσματικότητα σύμφωνα με τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, πιθανόν να είναι μικρότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  ml/min). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε 10 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, μόνο εάν η θεραπεία δεν είναι καλώς ανεκτή.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child-Pugh A και B). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε 10 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, μόνο εάν η θεραπεία δεν είναι καλώς ανεκτή.

Το Revatio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Revatio ενέσιμο διάλυμα δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών, λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων, το sildenafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού, καθώς οι κίνδυνοι είναι μεγαλύτεροι από τα οφέλη (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Διακοπή της θεραπείας

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η ξαφνική διακοπή του από του στόματος Revatio δεν σχετίζεται με ανακλαστική επιδείνωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο, για την αποφυγή πιθανής

αιφνίδιας κλινικής επιδείνωσης κατά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο σταδιακής ελάττωσης της δόσης. Συνιστάται εντατική παρακολούθηση κατά το διάστημα διακοπής της θεραπείας.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Revatio ενέσιμο διάλυμα προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση ως εφάπαξ ένεση.

Βλ. παράγραφο 6.6 για οδηγίες χρήσης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) ή νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή, λόγω των υποτασικών αποτελεσμάτων των νιτρωδών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση των αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil, με διεγέρτες γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη, αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε υπόταση με κλινική συμπτωματολογία (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με τους πιο ισχυρούς από τους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με απώλεια της όρασης στον ένα οφθαλμό λόγω μη-αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION), ανεξάρτητα από το αν το συμβάν αυτό έχει συσχετισθεί ή όχι με προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του sildenafil δεν έχει μελετηθεί στις παρακάτω ομάδες ασθενών και επομένως η χρήση του αντενδείκνυται:

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία,

Πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου,

Σοβαρή υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg) κατά την έναρξη.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για χορήγηση sildenafil ενέσιμου σε ασθενείς που είναι κλινικά ή αιμοδυναμικά ασταθείς. Αναλόγως, η χρήση του σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Η αποτελεσματικότητα του Revatio δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (λειτουργική κατηγορία IV). Εάν η κλινική κατάσταση επιδεινωθεί, θα πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπείες, οι οποίες συνιστώνται στο σοβαρό στάδιο της ασθένειας (π.χ. epoprostenol) (βλ. παράγραφο 4.2).

Η σχέση οφέλους / κινδύνου του sildenafil δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχει εκτιμηθεί ότι έχουν πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λειτουργικής κατηγορίας I σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες με sildenafil σε μορφές πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σχετιζόμενες με πρωτοπαθή (ιδιοπαθή) πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, νόσο του συνδετικού ιστού ή συγγενή καρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση του sildenafil σε άλλες μορφές της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης δεν συνιστάται.

#### Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η ασφάλεια του sildenafil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με γνωστές κληρονομικές εκφυλιστικές αμφιβληστροειδοπάθειες, όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (μια μειονότητα αυτών των ασθενών παρουσιάζουν γενετικές ανωμαλίες στις αμφιβληστροειδικές φωσφοδιεστεράσες), και επομένως η χρήση του δεν συνιστάται.

#### Αγγειοδιασταλτική δράση

Με τη συνταγογράφηση του sildenafil, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάζει με προσοχή εάν ασθενείς με ορισμένες υποκείμενες καταστάσεις θα μπορούσαν να επηρεασθούν δυσμενώς από την ήπια ως μέτρια αγγειοδιασταλτική επίδραση του sildenafil, για παράδειγμα ασθενείς με υπόταση, μειωμένο όγκο υγρών, σοβαρής μορφής αποφρακτικές παθήσεις της αριστεράς κοιλίας ή δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Μετά την κυκλοφορία του sildenafil στην αγορά για την ανδρική στυτική δυσλειτουργία, αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα, συσχετιζόμενα με ταυτόχρονη χρήση του sildenafil, συμπεριλαμβανομένων των: εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, κοιλιακής αρρυθμίας, αγγειακής εγκεφαλικής αιμορραγίας, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, υπέρτασης και υπότασης. Οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι, από τους ασθενείς αυτούς είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Για πολλά από τα συμβάντα που αναφέρθηκε ότι συνέβησαν κατά τη διάρκεια σεξουαλικής επαφής ή αμέσως μετά από αυτή και για μερικά αναφέρθηκε ότι συνέβησαν μετά τη χρήση του sildenafil, χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν τα συμβάντα αυτά συσχετίζονται άμεσα με τους παράγοντες αυτούς ή με άλλους παράγοντες.

#### Πριαπισμός

Το sildenafil, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως γωνίωση, ίνωση των σπινθιδίων σωμάτων ή νόσο του Peyronie) ή σε ασθενείς που η κατάστασή τους μπορεί να προδιαθέτει για πριαπισμό (όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία, πολλαπλό μυέλωμα ή λευχαιμία).

Έχουν αναφερθεί παρατεταμένες στύσεις και πριαπισμός με τη χρήση sildenafil κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στην περίπτωση που μία στύση διαρκεί περισσότερο από 4 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια. Εάν ο πριαπισμός δεν θεραπευτεί άμεσα, ενδέχεται να προκληθεί βλάβη των ιστών του πέους και μόνιμη απώλεια της σεξουαλικής ικανότητας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία

Το sildenafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Σε μια κλινική μελέτη, συμβάντα αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που χρειάζονταν εισαγωγή σε νοσοκομείο αναφέρθηκαν περισσότερο συχνά από ασθενείς που λάμβαναν Revatio παρά από τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, γεγονός που οδήγησε στην πρόωρη διακοπή αυτής της μελέτης.

#### Διαταραχές όρασης

Περιπτώσεις διαταραχής της όρασης έχουν αναφερθεί αυθόρμητα σε συσχέτιση με τη χορήγηση του sildenafil και άλλων αναστολέων της PDE5. Περιπτώσεις μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας, μιας σπάνιας πάθησης, έχουν αναφερθεί αυθόρμητα, καθώς και σε μία μελέτη παρατήρησης σε συσχέτιση με τη χορήγηση του sildenafil και άλλων αναστολέων της PDE5 (βλ.

παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση οποιασδήποτε αιφνίδιας διαταραχής της όρασης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Άλφα-αναστολείς

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα άλφα-αναστολέα, αφού η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση σε ορισμένα ευαίσθητα άτομα (βλ. παράγραφο 4.5). Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένοι στη θεραπεία με άλφα-αναστολείς πριν από την έναρξη θεραπείας με sildenafil. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλευθούν τους ασθενείς τι να κάνουν σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης.

#### Διαταραχές αιμορραγίας

Μελέτες με ανθρώπινα αιμοπετάλια υποδεικνύουν ότι το sildenafil ενισχύει την αντισυγκολλητική επίδραση του νιτροπρωσσικού νατρίου *in vitro*. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια στη χρήση, όσον αφορά στη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με προβλήματα αιμορραγίας ή με ενεργό πεπτικό έλκος. Επομένως, το sildenafil πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων ωφελιών σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους.

#### Ανταγωνιστές βιταμίνης K

Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, υπάρχει το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά την έναρξη θεραπείας με sildenafil όταν αυτοί ήδη λαμβάνουν ανταγωνιστή της βιταμίνης K, ειδικά στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση δευτεροπαθή ως προς νόσο του συνδετικού ιστού.

#### Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που να σχετίζεται με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος απειλητικού για τη ζωή με τη χρήση αγγειοδιασταλτικών (κυρίως προστακυκλίνη) σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, εφόσον υπάρξουν σημεία εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος όταν το sildenafil χορηγείται σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα να υπάρχει σχετιζόμενη φλεβοαποφρακτική νόσος.

#### Χρήση του sildenafil με βοσεντάνη

Η αποτελεσματικότητα του sildenafil σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με βοσεντάνη δεν έχει καταδειχθεί οριστικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

#### Ταυτόχρονη χρήση με άλλους αναστολείς PDE5

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil, όταν συγχορηγείται με άλλους αναστολείς PDE5, συμπεριλαμβανομένου του Viagra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ και κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν διεξαχθεί σε υγιείς ενήλικες άνδρες χρησιμοποιώντας sildenafil χορηγούμενο από το στόμα, εκτός αν αυτό έχει προσδιοριστεί διαφορετικά. Αυτά τα αποτελέσματα συσχετίζονται με άλλους πληθυσμούς και οδούς χορήγησης.

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ενδοφλέβια χορήγηση sildenafil

Προβλέψεις βασισμένες σε ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο υποδεικνύουν ότι οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να είναι λιγότερες σε σχέση με αυτές που εμφανίζονται μετά από του στόματος χορήγηση sildenafil. Το μέγεθος των αλληλεπιδράσεων αναμένεται

να είναι μειωμένο για το ενδοφλέβια χορηγούμενο sildenafil, καθώς οι αλληλεπιδράσεις για το χορηγούμενο από το στόμα sildenafil οφείλονται, κατά ένα μέρος, σε επιδράσεις του από το στόμα μεταβολισμού πρώτης διόδου.

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο από το στόμα χορηγούμενο sildenafil

##### Μελέτες in vitro

Το sildenafil μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω των ισομορφών 3A4 (κύρια οδός) και 2C9 (δευτερεύουσα οδός) του κυτοχρώματος P450 (CYP). Επομένως, οι αναστολές αυτών των ισοενζύμων μπορεί να μειώσουν την κάθαρση του sildenafil και οι επαγωγείς των ισοενζύμων αυτών μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση του sildenafil. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3.

##### Μελέτες in vivo

Η ταυτόχρονη συγχορήγηση από το στόμα sildenafil με ενδοφλέβια epoprostenol έχει αξιολογηθεί (βλ. παράγραφοι 4.8 και 5.1).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του sildenafil κατά τη συγχορήγηση με άλλες θεραπείες για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (π.χ. ambrisentan, ιλοπρόστη) δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Επομένως, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil κατά τη συγχορήγηση με άλλους PDE5 αναστολές δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων κλινικής δοκιμής για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, έδειξε μία ελάττωση της κάθαρσης του sildenafil και/ή αύξηση της από το στόμα βιοδιαθεσιμότητάς του όταν συγχορηγήθηκε με υποστρώματα του CYP3A4 ή με το συνδυασμό υποστρωμάτων του CYP3A4 και βήτα – αποκλειστών. Αυτοί ήταν οι μόνοι παράγοντες, με στατιστικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική του από το στόμα χορηγούμενου sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η έκθεση στο sildenafil ασθενών, που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP3A4 και το συνδυασμό υποστρωμάτων του CYP3A4 και βήτα-αποκλειστών, ήταν κατά 43 % και 66 % υψηλότερη αντιστοίχως, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων. Η έκθεση στο sildenafil ήταν 5 φορές μεγαλύτερη σε δοσολογία 80 mg χορηγούμενη από το στόμα τρεις φορές την ημέρα συγκριτικά με την έκθεση σε δοσολογία 20 mg χορηγούμενη από το στόμα τρεις φορές την ημέρα. Αυτό το εύρος συγκεντρώσεων καλύπτει την αύξηση της έκθεσης στο sildenafil που παρατηρείται σε ειδικά σχεδιασμένες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με τους αναστολές του CYP3A4 (εκτός από τους πιο ισχυρούς από τους αναστολές του CYP3A4 όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη).

Επαγωγείς του CYP3A4 φάνηκε να έχουν ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική του από το στόμα χορηγούμενου sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, γεγονός που επιβεβαιώθηκε στην μελέτη αλληλεπίδρασης in vivo με τον επαγωγέα του CYP3A4 βοσεντάνη.

Η συγχορήγηση της βοσεντάνης (ενός επαγωγέα μέτριας ισχύος των CYP3A4, CYP2C9 και πιθανώς του CYP2C19) 125 mg δύο φορές την ημέρα με από το στόμα χορηγούμενου sildenafil 80 mg τρεις φορές την ημέρα (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) ταυτόχρονα χορηγούμενα για διάστημα 6 ημερών σε υγιείς εθελοντές, είχε ως αποτέλεσμα ποσοστιαία μείωση της AUC του sildenafil κατά 63 %. Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων του sildenafil από ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ σε κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν μια μελέτη 12 εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του από το στόμα sildenafil 20 mg τρεις φορές την ημέρα,

όταν προστίθεται σε μια σταθερή δόση βοσεντάνης (62,5 mg – 125 mg δύο φορές την ημέρα) έδειξε μια μείωση της έκθεσης στο sildenafil με τη συγχορήγηση της βοσεντάνης, παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η αποτελεσματικότητα του sildenafil θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4, όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, το βότανο St. John's wort (*Hypericum perforatum*) και ριφαμπικίνη.

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της ριτοναβίρης, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως), με από του στόματος χορηγούμενου sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της  $C_{max}$  του sildenafil ίση με 300 % (4 φορές μεγαλύτερη) και της AUC του sildenafil στο πλάσμα ίση με 1.000 % (11 φορές μεγαλύτερη). Μέσα σε 24 ώρες, τα επίπεδα του sildenafil στο πλάσμα παρέμειναν ίσα με 200 ng/ml περίπου συγκριτικά με την τιμή των 5 ng/ml περίπου για την περίπτωση που το sildenafil χορηγήθηκε μόνο του. Αυτό είναι συμβατό με τις ισχυρές επιδράσεις της ριτοναβίρης σε ένα ευρύ φάσμα υποστρωμάτων του κυτοχρώματος P450. Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα η συγχορήγηση sildenafil με ριτοναβίρη αντενδίδνεται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση του HIV αναστολέα πρωτεάσης σακουϊναβίρης, ενός αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (1200 mg τρεις φορές ημερησίως) με από του στόματος χορηγούμενου sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της  $C_{max}$  του sildenafil ίση με 140 % και της AUC του sildenafil ίση με 210 %. Το sildenafil δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της σακουϊναβίρης. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2.

Όταν μια εφάπαξ δόση 100 mg από του στόματος χορηγούμενου sildenafil χορηγήθηκε με ερυθρομυκίνη, έναν ειδικό αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες), υπήρξε μια μέτριας ισχύος αύξηση της συστηματικής έκθεσης (AUC) στο sildenafil ίση με 182 %. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2. Σε υγιείς άνδρες εθελοντές δεν υπήρχε ένδειξη για οποιαδήποτε επίδραση της αζιθρομυκίνης (σε δόση 500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC, στη  $C_{max}$ , στον  $T_{max}$ , στη σταθερά του ρυθμού αποβολής και στον χρόνο ημιζωής του από του στόματος χορηγούμενου sildenafil ή του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη του. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Η σιμετιδίνη (800 mg), ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 και μη ειδικός αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε 56 % αύξηση των συγκεντρώσεων του sildenafil στο πλάσμα, όταν συγχορηγήθηκε με από του στόματος χορηγούμενο sildenafil (50 mg) σε υγιείς εθελοντές. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Οι πιο ισχυροί από τους αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αναμένεται ότι θα έχουν παρόμοιες επιδράσεις με τη ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.3). Αναστολείς του CYP3A4 όπως κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αναμένεται να έχουν επίδραση μεταξύ αυτής της ριτοναβίρης και των αναστολέων του CYP3A4 όπως σακουϊναβίρη ή ερυθρομυκίνη, υποθέτοντας μια επταπλάσια αύξηση στην έκθεση. Επομένως, προσαρμογές της δόσης συνιστώνται κατά τη χορήγηση αναστολέων CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που λαμβάνουν από του στόματος χορηγούμενο sildenafil, έδειξε ότι συγχορήγηση β-αναστολέων σε συνδυασμό με υποστρώματα του CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει επιπλέον αύξηση στην έκθεση του sildenafil συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο των υποστρωμάτων του CYP3A4.

Ο χυμός grapefruit, ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A4 στο τοίχωμα του εντέρου, μπορεί να προκαλέσει ήπιες αυξήσεις των επιπέδων του από του στόματος χορηγούμενου sildenafil στο πλάσμα. Δε

χρειάζεται προσαρμογή της δόσης αλλά η ταυτόχρονη χρήση του sildenafil και χυμού grapefruit δεν συνιστάται.

Χορήγηση εφάπαξ δόσεων αντιόξινων (υδροξείδιο του μαγνησίου/ υδροξείδιο του αργιλίου) δεν επηρέασαν τη βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου sildenafil.

Η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη 30 µg και λεβονοργεστρέλη 150 µg) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του από του στόματος χορηγούμενου sildenafil.

Το nicorandil είναι ένα υβρίδιο ενεργοποιητή των διαύλων καλίου και νιτρικών. Εξαιτίας του νιτρικού συστατικού που περιέχει, υπάρχει πιθανότητα σοβαρής αλληλεπίδρασης με το sildenafil (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Επιδράσεις του από του στόματος χορηγούμενου sildenafil σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### Μελέτες in vitro

Το sildenafil αποτελεί έναν ασθενή αναστολέα των ισομορφών 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ) του κυτοχρώματος P450.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν στην αλληλεπίδραση μεταξύ sildenafil και μη ειδικών αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης, όπως η θεοφυλλίνη ή η διπυριδαμόλη.

##### Μελέτες in vivo

Δεν βρέθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν το από του στόματος χορηγούμενο sildenafil (50 mg) συγχωρήθηκε με τολβουταμίδη (250 mg) ή βαρφαρίνη (40 mg), οι οποίες και οι δύο μεταβολίζονται από το CYP2C9.

Το από του στόματος χορηγούμενο sildenafil δεν είχε σημαντική επίδραση στην έκθεση ατορβαστατίνης (αύξηση 11 % της AUC), υποδεικνύοντας ότι το sildenafil δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στο CYP3A4.

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ του sildenafil (εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενη δόση 100 mg) και του acenocoumarol.

Το από του στόματος χορηγούμενο sildenafil (50 mg) δεν επανξάνει τον χρόνο ροής του αίματος που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (150 mg).

Το από του στόματος χορηγούμενο sildenafil (50 mg) δεν επανξάνει την υποτασική δράση του οινοπνεύματος σε μελέτη με υγιείς εθελοντές με μέση μέγιστη τιμή οινοπνεύματος στο αίμα ίση με 80 mg/dl.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, το από του στόματος χορηγούμενο sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg τρεις φορές την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα ποσοστιαία αύξηση της AUC της βοσεντάνης κατά 50 % (125 mg δύο φορές την ημέρα). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων από μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που λάμβαναν αγωγή με βοσεντάνη (62,5 mg - 125 mg δύο φορές την ημέρα) έδειξε μια αύξηση (20% (95% CI: 9,8 – 30,8)) της AUC της βοσεντάνης με τη συγχωρήγηση sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση (20 mg τρεις φορές την ημέρα) μικρότερου μεγέθους από αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές κατά τη συγχωρήγηση sildenafil 80 mg τρεις φορές την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε μια ειδικά σχεδιασμένη μελέτη αλληλεπίδρασης, στην οποία το από του στόματος χορηγούμενο sildenafil (100 mg) συγχωρηγήθηκε με την αμλοδιπίνη σε υπερτασικούς ασθενείς, παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση κατά 8 mmHg. Η αντίστοιχη επιπλέον μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν 7 mmHg. Αυτές οι επιπρόσθετες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοιου βαθμού με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε το sildenafil ως μονοθεραπεία σε υγιείς εθελοντές.

Σε τρεις εξειδικευμένες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, ο άλφα-αναστολέας doxazosin (4 mg και 8 mg) και το από του στόματος χορηγούμενο sildenafil (25 mg, 50 mg, ή 100 mg) χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη (BPH) σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin. Στους πληθυσμούς αυτών των μελετών παρατηρήθηκαν επιπλέον μειώσεις στην πίεση του συστολική και διαστολική αίματος σε ύπτια θέση κατά μέσον όρο 7/7 mmHg, 9/5 mmHg και 8/4 mmHg και επιπλέον μειώσεις στην πίεση του αίματος σε όρθια θέση κατά μέσον όρο 6/6 mmHg, 11/4 mmHg και 4/5 mmHg, αντιστοίχως. Όταν τα sildenafil και doxazosin χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin, υπήρξαν σπάνιες αναφορές ασθενών στους οποίους εμφανίστηκε συμπτωματική ορθοστατική υπόταση. Οι αναφορές συμπεριλάμβαναν ζάλη και καρηβαρία, αλλά όχι συγκοπή. Η ταυτόχρονη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με άλφα – αναστολείς, μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση ορισμένα ευπαθή άτομα (βλ. παράγραφο 4.4).

Το sildenafil (100 mg εφάπαξ χορηγούμενα από του στόματος) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σακουιναβίρης, η οποία είναι αναστολέας/υπόστρωμα του CYP3A4.

Σύμφωνα με τη γνωστή επίδραση του στην οδό μονοξειδίου του αζώτου/cGMP (βλ. παράγραφο 5.1), το sildenafil έχει αποδειχτεί ότι ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών και επομένως αντενδείκνυται η συγχωρηγή του με δότες μονοξειδίου του αζώτου ή νιτρικών σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. παράγραφο 4.3).

Ριοσιγουάτη: Προκλινικές μελέτες έδειξαν αθροιστική επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στη συστηματική κυκλοφορία, όταν αναστολείς PDE5 συνδυάζονταν με ριοσιγουάτη. Σε κλινικές μελέτες, η ριοσιγουάτη έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τις υποτασικές επιδράσεις των αναστολέων PDE5. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ευνοϊκής κλινικής επίδρασης αυτού του συνδυασμού, στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Η ταυτόχρονη χρήση ριοσιγουάτης και αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το από του στόματος χορηγούμενο sildenafil δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στα επίπεδα πλάσματος των από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλης 30 μg και λεβονοργεστρέλης 150 μg).

Προσθήκη μιας μεμονωμένης δόσης sildenafil σε σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη σε ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με sildenafil σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Λόγω έλλειψης δεδομένων της επίδρασης του Revatio σε έγκυες γυναίκες, το Revatio δεν συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν χρησιμοποιούν ταυτόχρονα κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του sildenafil σε εγκύους γυναίκες. Από μελέτες σε ζώα δεν προκύπτει άμεση ή έμμεση επιβλαβής δράση όσον αφορά την κύηση και την ανάπτυξη του εμβρύου. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα ως προς την ανάπτυξη μετά την γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3).

Λόγω έλλειψης δεδομένων, το Revatio δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους γυναίκες, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

#### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεδομένα από μία θηλάζουσα γυναίκα υποδεικνύουν ότι το sildenafil και ο δραστικός μεταβολίτης του, N-απομεθυλιωμένο sildenafil, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν, αλλά οι ποσότητες που καταπίνονται, δεν θα ήταν αναμενόμενο να προκαλέσουν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ιατροί που συνταγογραφούν θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά την κλινική ανάγκη της μητέρας για sildenafil, καθώς και οποιεσδήποτε δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο παιδί που θηλάζει.

#### Γονιμότητα

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Revatio έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Καθώς έχουν αναφερθεί ζάλη και διαταραχές της όρασης σε κλινικές δοκιμές με sildenafil, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν την αντίδραση του οργανισμού τους στο Revatio, πριν οδηγήσουν ή χρησιμοποιήσουν μηχανήματα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από τη χρήση ενδοφλέβιου Revatio είναι παρόμοιες με αυτές που σχετίζονται με την χρήση από του στόματος χορηγούμενου Revatio. Καθώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση ενδοφλέβιου Revatio και καθώς τα φαρμακοκινητικά μοντέλα προβλέπουν ότι οι χορηγούμενες μορφές 20 mg από του στόματος και 10 mg ενδοφλέβια θα αποδώσουν παραπλήσιες εκθέσεις στον ορό, οι πληροφορίες ασφαλείας για το ενδοφλέβιο Revatio υποστηρίζονται από αυτές του από του στόματος χορηγούμενου Revatio.

#### Ενδοφλέβια χορήγηση

Μια δόση Revatio ενέσιμο διάλυμα των 10 mg προβλέπεται ότι θα παρέχει συνολική έκθεση στο ελεύθερο sildenafil και στον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη του και συνδυαστικά φαρμακολογικά αποτελέσματα συγκρίσιμα με αυτά μιας δόσης 20 mg χορηγούμενης από του στόματος.

Η μελέτη A1481262 ήταν μια μελέτη σε ένα κέντρο, μιας δόσης, ανοιχτού σχεδιασμού, για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της φαρμακοκινητικής μιας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης sildenafil (10 mg), χορηγούμενη ως εφάπαξ bolus ένεσης σε ασθενείς με Πνευμονική Αρτηριακή

Υπέρταση (ΠΑΥ), οι οποίοι ήδη ελάμβαναν από του στόματος χορηγούμενο Revatio 20 mg τρεις φορές ημερησίως (TID) και ήταν σταθεροποιημένοι.

Συνολικά δέκα ασθενείς με ΠΑΥ εντάχθηκαν και ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Οι μέσες ορθοστατικές μεταβολές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση με την πάροδο του χρόνου ήταν μικρές (< 10 mmHg) και επανήλθαν στις αρχικές τιμές μετά από 2 ώρες. Αυτές οι μεταβολές δεν σχετίστηκαν με συμπτώματα υπότασης. Οι μέσες μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό ήταν κλινικά μη σημαντικές. Δύο ασθενείς εμφάνισαν συνολικά 3 ανεπιθύμητες ενέργειες (έξαψη, μετεωρισμό και αίσθημα εξάψεων). Καταγράφηκε μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε έναν ασθενή με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια σοβαρού βαθμού, ο οποίος υπέστη κοιλιακή μαρμαρυγή και απεβίωσε 6 ημέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης. Το παραπάνω σύμβαμα αξιολογήθηκε ότι δε σχετιζόταν με το φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης.

#### Από του στόματος χορήγηση

Στη βασική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με το Revatio για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συνολικά 207 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio λαμβάνοντας δόσεις των 20 mg, 40 mg, ή 80 mg TID και 70 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς υπό θεραπεία με sildenafil σε δόσεις των 20 mg, 40 mg και 80 mg TID ήταν 2,9 %, 3,0 % και 8,5 %, αντίστοιχα, συγκριτικά με 2,9 % σε ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Από τα 277 άτομα που έλαβαν θεραπεία στη βασική μελέτη, τα 259 εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη παράτασης. Χορηγήθηκαν δόσεις έως 80 mg τρεις φορές την ημέρα (4 φορές την συνιστώμενη δόση των 20 mg τρεις φορές την ημέρα), και μετά από 3 έτη, το 87 % των 183 υπό θεραπεία στη μελέτη ασθενών ελάμβαναν Revatio 80 mg TID.

Σε μία ελεγχόμενη, με εικονικό φάρμακο, μελέτη με το Revatio ως συμπλήρωμα στη θεραπεία με ενδοφλέβια εροprostenoI, για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συνολικά 134 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio (σε μία καθορισμένη τιτλοποίηση που ξεκινούσε από τα 20 mg έως τα 40 mg και στη συνέχεια στα 80 mg, τρεις φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς) και εροprostenoI, ενώ 131 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εροprostenoI και εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 16 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, στους ασθενείς που λάμβαναν sildenafil/εροprostenoI, ήταν 5,2 %, συγκριτικά με 10,7 % στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/εροprostenoI. Οι πιο πρόσφατα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν sildenafil/εροprostenoI, ήταν υπεραιμία του οφθαλμού, όραση θαμπή, ρινική συμφόρηση, νυκτερινοί ιδρώτες, οσφυαλγία και ξηροστομία. Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, κεφαλαλγία, έξαψη, πόνος στα άκρα και οίδημα παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα στους ασθενείς που λάμβαναν sildenafil/εροprostenoI συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/εροprostenoI. Από τα άτομα που ολοκλήρωσαν την αρχική μελέτη, τα 242 εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη παράτασης. Χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι 80 mg TID και μετά από 3 έτη, το 68 % των 133 υπό θεραπεία στη μελέτη ασθενών ελάμβαναν Revatio 80 mg TID.

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ήπιας ως μέτριας βαρύτητας. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εμφανίστηκαν με το Revatio (συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση με 10 %) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ήταν κεφαλαλγία, έξαψη, δυσπεψία, διάρροια και πόνος στα άκρα.

Σε μια μελέτη για την αξιολόγηση των επιδράσεων των διαφορετικών επιπέδων δόσης sildenafil τα δεδομένα ασφάλειας για το sildenafil 20 mg TID (συνιστώμενη δόση) και για το sildenafil 80 mg TID (4

φορές τη συνιστώμενη δόση) ήταν σε συμφωνία με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας του sildenafil σε προηγούμενες μελέτες ΠΑΥ σε ενήλικες.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίστηκαν σε ποσοστό >1 % των ασθενών σε θεραπεία με Revatio και ήταν πιο συχνές (διαφορά > 1 %) με το Revatio στη βασική μελέτη ή στα συνδυασμένα στοιχεία του Revatio από τις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε από του στόματος χορηγούμενες δόσεις 20, 40 ή 80 mg (TID), παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα 1 ομαδοποιημένες ανά κατηγορία και συχνότητα (πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως < 1/10), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως < 1/100) και μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιορισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνονται με πλάγια γράμματα.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με sildenafil σε ασθενείς με ΠΑΥ και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ενήλικες**

| Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (έκδοση 14.0) | Ανεπιθύμητη ενέργεια                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>                                                |                                                                                                                                                      |
| Συχνές                                                                           | κυτταρίτιδα, γρίπη, βρογχίτιδα, κολπίτιδα, ρινίτιδα, γαστρεντερίτιδα                                                                                 |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>                  |                                                                                                                                                      |
| Συχνές                                                                           | αναιμία                                                                                                                                              |
| <b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>                                |                                                                                                                                                      |
| Συχνές                                                                           | κατακράτηση υγρών                                                                                                                                    |
| <b>Ψυχιατρικές Διαταραχές</b>                                                    |                                                                                                                                                      |
| Συχνές                                                                           | αϋπνία, ανησυχία                                                                                                                                     |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                                        |                                                                                                                                                      |
| Πολύ συχνές                                                                      | κεφαλαλγία                                                                                                                                           |
| Συχνές                                                                           | ημικρανία, τρόμος, παραισθησία, αίσθηση καύσου, υπαισθησία                                                                                           |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>                                                     |                                                                                                                                                      |
| Συχνές                                                                           | αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οπτική δυσλειτουργία, θαμπή όραση, φωτοφοβία, χρωματοψία, κυανοψία, ερεθισμός του οφθαλμού, υπεραιμία του οφθαλμού |
| Όχι συχνές                                                                       | μειωμένη οπτική οξύτητα, διπλωπία, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό                                                                               |
| Μη γνωστές                                                                       | Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION)*, Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων*, Έλλειμμα οπτικού πεδίου*                    |
| <b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>                                    |                                                                                                                                                      |
| Συχνές                                                                           | ίλιγγος                                                                                                                                              |
| Μη γνωστές                                                                       | αιφνίδια απώλεια ακοής                                                                                                                               |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>                                                      |                                                                                                                                                      |
| Πολύ συχνές                                                                      | έξαψη                                                                                                                                                |

| <b>Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (έκδοση 14.0)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Μη γνωστές<br><b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b><br>Συχνές<br><b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b><br>Πολύ συχνές<br>Συχνές<br><b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b><br>Συχνές                                                                                                     | <i>υπόταση</i><br><br>επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση<br><br>διάρροια, δυσπεψία<br>γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, διάταση κοιλίας, ξηροστομία<br><br>αλωπεκία, ερύθημα, νυκτερινοί ιδρώτες |
| Μη γνωστές<br><b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b><br>Πολύ συχνές<br>Συχνές<br><b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b><br>Όχι συχνές<br><b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b><br>Όχι συχνές<br>Μη γνωστές<br><b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b><br>Συχνές | <i>εξάνθημα</i><br><br>πόνος στα άκρα<br>μυαλγία, οσφυαλγία<br><br>αιματοουρία<br><br>αιμορραγία πέους, αιματοσπερμία, γυναιομαστία<br><i>πριαπισμός, στύση αυξημένη</i><br><br>Πυρεξία                               |

\*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες/αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν sildenafil για τη θεραπεία της ανδρικής σττυτικής δυσλειτουργίας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε μελέτες εφάπαξ δόσεων έως 800 mg χορηγούμενων από του στόματος σε εθελοντές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με χορήγηση χαμηλότερων δόσεων, αλλά οι συχνότητες εμφάνισης και η βαρύτητα τους ήταν αυξημένες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (κεφαλαλγία, έξαψη, ζάλη, δυσπεψία, ρινική συμφόρηση και διαταραχές της όρασης) αυξήθηκε μετά από εφάπαξ δόσεις των 200 mg χορηγούμενων από του στόματος.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζονται τα απαιτούμενα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα. Ο τεχνητός νεφρός δεν αναμένεται να επιταχύνει την κάθαρση του φαρμάκου, γιατί το sildenafil δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αποβάλλεται με τα ούρα.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά, Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης, κωδικός ATC: G04BE03

#### Μηχανισμός δράσης

Το sildenafil αποτελεί έναν ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα της ειδικής για την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP)- φωσφοδιεστεράση τύπου 5 (PDE5), το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση της cGMP. Εκτός από την παρουσία του ενζύμου στα ενδοθηριακά τοιχώματα του πέους, η PDE5 είναι επίσης παρούσα και στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα. Επομένως, το sildenafil αυξάνει τη cGMP εντός των κυττάρων του λείου μυ των αγγείων με αποτέλεσμα τη χάλαση. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοδιαστολή της πνευμονικής αγγειακής κοίτης και σε μικρότερο βαθμό, αγγειοδιαστολή στη συστηματική κυκλοφορία.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το sildenafil δρα εκλεκτικά ως προς την PDE5. Η επίδρασή του στην PDE5 είναι περισσότερο ισχυρή συγκριτικά με άλλες γνωστές φωσφοδιεστεράσες. Παρουσιάζει 10 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα ως προς την PDE6, που συμμετέχει στην οδό της φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Επίσης παρουσιάζει 80 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με την PDE1 και πάνω από 700 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με τις PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 και 11. Ειδικότερα, το sildenafil έχει πάνω από 4.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την PDE5 σε σχέση με την PDE3, την cAMP-εξειδικευμένη ισομορφή της φωσφοδιεστεράσης που συμμετέχει στον έλεγχο της καρδιακής σύσπασης.

Το sildenafil προκαλεί μικρές και παροδικές μειώσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, οι οποίες, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg από του στόματος τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με συστηματική υπέρταση, η μέση μεταβολή από την έναρξη στην συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν μια μείωση κατά 9,4 mmHg και 9,1 mmHg αντιστοίχως. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg από του στόματος τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, παρατηρήθηκαν μικρότερες επιδράσεις στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μείωση τόσο στη συστολική όσο και στην διαστολική πίεση κατά 2 mmHg). Στη συνιστώμενη δοσολογία των 20 mg από του στόματος τρεις φορές την ημέρα, δεν παρατηρήθηκαν μειώσεις στη συστολική ή τη διαστολική πίεση.

Εφάπαξ δόσεις sildenafil από του στόματος μέχρι 100 mg σε υγιείς εθελοντές, δεν προκάλεσαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ΗΚΓ. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές επιπτώσεις στο ΗΚΓ.

Σε μία μελέτη των αιμοδυναμικών επιδράσεων μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg sildenafil σε 14 ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο (CAD) (> 70 % στένωση τουλάχιστον μίας στεφανιαίας αρτηρίας), η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε κατάσταση ηρεμίας μειώθηκε κατά 7 % και 6 %, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις τιμές έναρξης. Η μέση πνευμονική συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 9 %. Το sildenafil δεν παρουσίασε καμία επίδραση στην καρδιακή παροχή, και δεν επηρέασε δυσμενώς την ροή του αίματος διαμέσου των στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών.

Ήπιες και παροδικές διαφορές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/πράσινο) ανιχνεύθηκαν σε ορισμένους ασθενείς χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Farnsworth-Munsell 100 hue test μία ώρα μετά από χορήγηση μίας δόσης 100 mg, ενώ καμία επίδραση δεν ήταν ανιχνεύσιμη 2 ώρες μετά τη χορήγηση της

δόσης. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός αυτής της διαταραχής στην αντίληψη των χρωμάτων σχετίζεται με αναστολή της PDE6, η οποία εμπλέκεται στην ακολουθία αντιδράσεων φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Το sildenafil δεν επηρεάζει την οπτική οξύτητα και την ευαισθησία αντίθεσης. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με μικρό πληθυσμό ασθενών με τεκμηριωμένη πρόωμη εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που σχετίζεται με την ηλικία (9 άτομα), το sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) δεν εμφάνισε σημαντικές μεταβολές στις οφθαλμολογικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν (οπτική οξύτητα, Amsler grid, διάκριση των χρωμάτων σε προσομοίωση των σηματοδοτών οδικής κυκλοφορίας, περιμετρία Humphrey και φωτοστέρες).

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης sildenafil σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Μια δόση Revatio ενέσιμο διάλυμα των 10 mg προβλέπεται ότι θα παρέχει συνολική έκθεση στο ελεύθερο sildenafil και στον N-απομεθυλωμένο μεταβολίτη του και συνδυαστικά φαρμακολογικά αποτελέσματα συγκρίσιμα με αυτά μιας δόσης 20 mg χορηγούμενης από του στόματος. Τα παραπάνω βασίζονται σε δεδομένα Φαρμακοκινητικής μόνο (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες). Οι συνέπειες της επακόλουθης μειωμένης έκθεσης στον ενεργό N-απομεθυλωμένο μεταβολίτη που παρατηρείται μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις ενδοφλεβίου Revatio δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αποδεικνύουν ότι αυτές οι μορφές έχουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα.

Η μελέτη A1481262 ήταν μια μελέτη σε ένα κέντρο, μιας δόσης, ανοιχτού σχεδιασμού, για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της φαρμακοκινητικής μιας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης sildenafil (10 mg), χορηγούμενη ως εφάπαξ bolus ένεσης σε ασθενείς με Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ), οι οποίοι ήδη ελάμβαναν από του στόματος χορηγούμενου Revatio τρεις φορές ημερησίως και ήταν σταθεροποιημένοι.

Συνολικά δέκα ασθενείς με Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ) εντάχθηκαν και ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Οχτώ ασθενείς ελάμβαναν βοσεντάνη και ένας ασθενής ελάμβανε treprostiniil και επιπρόσθετα βοσεντάνη και Revatio. Μετά τη χορήγηση της δόσης, καταγράφηκαν η αρτηριακή πίεση σε όρθια και καθιστή θέση και ο καρδιακός ρυθμός στα 30, 60, 120, 180 και 360 λεπτά μετά τη λήψη της δόσης. Οι μέσες μεταβολές από τις αρχικές τιμές της αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση ήταν μεγαλύτερες στην 1 ώρα, -9,1 mmHg (SD ± 12,5) και -3,0 (SD ± 4,9) mmHg για τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση, αντίστοιχα. Οι μέσες ορθοστατικές μεταβολές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση κατά την πάροδο του χρόνου ήταν μικρές (< 10 mmHg) και επανήλθαν στις αρχικές τιμές μετά από 2 ώρες.

#### Αποτελεσματικότητα του από του στόματος χορηγούμενου sildenafil σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 278 ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού και ΠΑΥ μετά από χειρουργική αποκατάσταση συγγενών καρδιακών βλαβών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια εκ των τεσσάρων θεραπευτικών ομάδων: εικονικό φάρμακο, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ή sildenafil 80 mg, τρεις φορές ημερησίως. Από τους 278 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, 277 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμάκου της μελέτης. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 68 (25 %) άνδρες και 209 (75 %) γυναίκες με μέση ηλικία 49 ετών (εύρος: 18–81 ετών) και δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών σε απόσταση από 100 έως και 450 μέτρα (μέσος όρος 344 μέτρα) κατά την έναρξη. Στους 175 ασθενείς (63 %) που συμπεριλήφθηκαν είχε διαγνωστεί πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση, σε 84 (30 %) είχε διαγνωστεί πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού και σε 18 (7 %) ασθενείς είχε διαγνωστεί πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με χειρουργική επιδιόρθωση

συγγενών καρδιακών βλαβών. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν στη λειτουργική κατηγορία II (107/277, 39 %) ή III (160/277, 58 %), με μέση τιμή κατά την έναρξη στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών 378 και 326 μέτρα, αντίστοιχα, ενώ λιγότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην κατηγορία I (1/277, 0,4 %) ή IV (9/277, 3 %) κατά την έναρξη. Στην μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας < 45 % ή κλάσμα βράχυνσης αριστερής κοιλίας < 0,2.

Το sildenafil (ή το εικονικό φάρμακο) προστέθηκε στην καθορισμένη από το πρωτόκολλο συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή που ήδη ελάμβαναν οι ασθενείς, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιπηκτικού, διγοξίνης, αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, διουρητικά ή οξυγόνο. Η χρήση προστακυκλίνης, αναλόγων προστακυκλίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης δεν επιτρεπόταν ως συμπληρωματική θεραπεία, ούτε και η λήψη συμπληρωμάτων αργινίνης. Ασθενείς στους οποίους προηγουμένως απέτυχε η θεραπεία με βοσεντάνη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη κατά την 12<sup>η</sup> Εβδομάδα στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών (6MWD). Μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWD παρατηρήθηκε και στις 3 δοσολογικές ομάδες του sildenafil, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις στην 6MWD ήταν 45 μέτρα ( $p < 0,0001$ ), 46 μέτρα ( $p < 0,0001$ ) και 50 μέτρα ( $p < 0,0001$ ) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο αποτέλεσμα μεταξύ των διαφόρων δόσεων του sildenafil. Για ασθενείς με 6 MWD < 325 m κατά την έναρξη της μελέτης, παρατηρήθηκε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα με υψηλότερες δόσεις (βελτιώσεις διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο κατά 58 μέτρα, 65 μέτρα και 87 μέτρα, για δόσεις 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως).

Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWD στην δοσολογική ομάδα των 20 mg, όταν αναλύθηκε κατά τη λειτουργική κατηγορία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Για την κατηγορία II και την κατηγορία III, παρατηρήθηκαν οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις των 49 μέτρων ( $p = 0,0007$ ) και 45 μέτρων ( $p = 0,0031$ ), αντίστοιχα.

Η βελτίωση στην 6MWD ήταν εμφανής μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε κατά την 8<sup>η</sup> και 12<sup>η</sup> εβδομάδα. Τα αποτελέσματα ήταν γενικά σταθερά στις υποκατηγορίες ασθενών σύμφωνα με την αιτιολογία (πρωτοπαθής και σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού ΠΑΥ), την λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ, το φύλο, τη φυλή, την περιοχή, τη μέση ΡΑΡ και PVRI.

Οι ασθενείς όλων των δοσολογικών ομάδων sildenafil πέτυχαν στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (mPAP) και πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR) σε σύγκριση με εκείνους, που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο επιδράσεις της θεραπείας στην μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP) ήταν -2,7 mmHg ( $p = 0,04$ ), -3,0 mmHg ( $p = 0,01$ ) και -5,1 mmHg ( $p < 0,0001$ ) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID αντιστοίχως. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο επιδράσεις της θεραπείας στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) ήταν -178 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0051$ ), -195 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0017$ ) και -320 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p<0,0001$ ) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως. Η ποσοστιαία μείωση στις 12 εβδομάδες για τις δόσεις 20 mg, 40 mg και 80 mg sildenafil TID στην PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) ήταν αναλογικά μεγαλύτερη από την μείωση στη συστηματική αγγειακή αντίσταση (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Δεν είναι γνωστή η επίδραση του sildenafil στη θνησιμότητα.

Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, σε κάθε μία από τις δοσολογικές ομάδες sildenafil (δηλαδή 28 %, 36 % και 42 % των ατόμων που έλαβαν δόσεις sildenafil των 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως) έδειξαν βελτίωση κατά τουλάχιστον μία λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ στην εβδομάδα 12 συγκριτικά

με το εικονικό φάρμακο (7 %). Οι αντίστοιχες αναλογίες πιθανοτήτων ήταν 2,92 ( $p=0,0087$ ), 4,32 ( $p=0,0004$ ) και 5,75 ( $p<0,0001$ ).

#### Μακροχρόνια δεδομένα επιβίωσης σε μη προθεραπευμένο (naïve) πληθυσμό

Ασθενείς που εισήχθησαν στη βασική μελέτη ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής σήμανσης. Στα 3 έτη το 87 % των ασθενών ελάμβαναν δόση των 80 mg TID. Συνολικά 207 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio στην κύρια μελέτη, και η μακροχρόνια κατάσταση επιβίωσης τους αξιολογήθηκε για τουλάχιστον 3 έτη. Σε αυτό τον πληθυσμό, οι εκτιμήσεις επιβίωσης Kaplan-Meier των 1, 2 και 3 ετών ήταν 96 %, 91 % και 82 %, αντίστοιχα. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με λειτουργική κατηγορία II κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας τα έτη 1, 2 και 3 ήταν 99 %, 91 %, και 84 %, αντίστοιχα, και για ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 94 %, 90 %, και 81 %, αντίστοιχα.

#### Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με eproprostenoI)

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 267 ασθενείς με ΠΑΥ, οι οποίοι ήταν σταθεροποιημένοι σε θεραπεία με ενδοφλέβια eproprostenoI. Στους ασθενείς με ΠΑΥ συμπεριλαμβάνονταν εκείνοι με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση ΠΑΥ (212/267, 79 %) και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού (55/267, 21 %). Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην λειτουργική κατηγορία II (68/267, 26 %) ή III (175/267, 66 %). Λιγότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην κατηγορία I (3/267, 1 %) ή IV (16/267, 6 %) κατά την έναρξη. Για κάποιους ασθενείς (5/267, 2 %), η Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν άγνωστη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ή το sildenafil (σε καθορισμένη τιτλοποίηση που ξεκινούσε από τα 20 mg έως τα 40 mg και στη συνέχεια στα 80 mg, τρεις φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς), κατά τη χρήση τους σε συνδυασμό με ενδοφλέβια eproprostenoI.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη κατά την 16<sup>η</sup> εβδομάδα σε δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών. Υπήρξε ένα στατιστικά σημαντικό όφελος του sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών. Μία μέση, διορθωμένη αύξηση, ως προς το εικονικό φάρμακο σε απόσταση βαδίσματος 26 μέτρων παρατηρήθηκε υπέρ του sildenafil (95 % CI: 10,8, 41,2) ( $p = 0,0009$ ). Για ασθενείς με απόσταση βαδίσματος κατά την έναρξη  $\geq 325$  μέτρα, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 38,4 μέτρα υπέρ του sildenafil, ενώ για ασθενείς με απόσταση βαδίσματος κατά την έναρξη  $< 325$  μέτρα, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 2,3 μέτρα υπέρ του εικονικού φαρμάκου. Για ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΑΥ, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 31,1 μέτρα σε σύγκριση με 7,7 μέτρα για ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Η διαφορά στα αποτελέσματα ανάμεσα στις τυχαιοποιημένες υποομάδες μπορεί να έχουν προκύψει συμπτωματικά λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος.

Ασθενείς που λάμβαναν sildenafil πέτυχαν μία στατιστικά σημαντική μείωση στη μέση Πνευμονική Αρτηριακή Πίεση (mPAP) συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία μέση διορθωμένη, ως προς το εικονικό φάρμακο, επίδραση της θεραπείας των -3,9 mmHg παρατηρήθηκε υπέρ του sildenafil (95 % CI: -5,7, -2,1) ( $p = 0,00003$ ). Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την κλινική επιδείνωση, ο οποίος καθορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το πρώτο περιστατικό κλινικής επιδείνωσης (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα, έναρξη θεραπείας με βοσεντάνη ή κλινική επιδείνωση η οποία απαιτούσε τροποποίηση της θεραπείας με eproprostenoI). Η θεραπεία με sildenafil επιβράδυνε σημαντικά τον χρόνο έως την κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0,0074$ ). 23 ασθενείς βίωσαν περιστατικά κλινικής επιδείνωσης στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (17,6 %), συγκριτικά με 8 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με sildenafil (6,0 %).

#### Μακροχρόνια Δεδομένα Επιβίωσης στη μελέτη με προϋπάρχουσα eporprostenoI

Ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη συμπληρωματικής θεραπείας με eporprostenoI ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής σήμανσης. Στα 3 έτη το 68 % των ασθενών ελάμβαναν δόση των 80 mg τρεις φορές ημερησίως (TID). Συνολικά 134 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio στην κύρια μελέτη, και η μακροχρόνια κατάσταση επιβίωσής τους αξιολογήθηκε για τουλάχιστον 3 έτη. Σε αυτό τον πληθυσμό, οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την επιβίωση στα 1, 2 και 3 έτη ήταν 92 %, 81 % και 74 %, αντίστοιχα.

#### Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βοσεντάνη)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 103 κλινικά σταθερούς ασθενείς με ΠΑΥ (WHO FC II και III) που βρίσκονταν σε θεραπεία με βοσεντάνη για ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα τριών μηνών. Στους ασθενείς με ΠΑΥ περιλαμβάνονταν αυτοί με πρωτοπαθή ΠΑΥ και αυτοί με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ή στο sildenafil (20 mg τρεις φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με βοσεντάνη (62,5-125 mg δύο φορές την ημέρα). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη 6MWD κατά την Εβδομάδα 12. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη διάμεση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη 6MWD που παρατηρείται μεταξύ του sildenafil (20 mg τρεις φορές την ημέρα) και του εικονικού φαρμάκου (13,62 μέτρα (95% CI: -3,89 με 31,12) και 14,08 μέτρα (95% CI: -1,78 με 29,95), αντίστοιχα).

Διαφορές στη 6MWD παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθή ΠΑΥ και αυτών με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Για τους ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΑΥ (67 ασθενείς), οι διάμεσες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη ήταν 26,39 μέτρα (95% CI: 10,70 με 42,08) και 11,84 μέτρα (95% CI: -8,83 με 32,52) για τις ομάδες του sildenafil και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Ωστόσο, για τους ασθενείς με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού (36 ασθενείς) οι διάμεσες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη ήταν -18,32 μέτρα (95% CI: -65,66 με 29,02) και 17,50 μέτρα (95% CI: -9,41 με 44,41) για τις ομάδες του sildenafil και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (sildenafil με βοσεντάνη έναντι βοσεντάνης μόνο) και συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του sildenafil όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

#### Επιδράσεις στη θνησιμότητα σε ενήλικες με ΠΑΥ

Μια μελέτη για τη διερεύνηση των επιδράσεων των διαφόρων επιπέδων δόσης του sildenafil στη θνησιμότητα στους ενήλικες με ΠΑΥ διενεργήθηκε μετά την παρατήρηση υψηλότερου κινδύνου θνησιμότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση sildenafil TID, με βάση το σωματικό βάρος, σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν χαμηλότερη δόση στη μακροχρόνια επέκταση της παιδιατρικής κλινικής δοκιμής.

Η μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων σε 385 ενήλικες με ΠΑΥ. Οι ασθενείς εκχωρήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1:1 σε μία από τρεις ομάδες δοσολογίας [5 mg TID (4 φορές μικρότερη από τη συνιστώμενη δόση), 20 mg TID (συνιστώμενη δόση) και 80 mg TID (4 φορές τη συνιστώμενη δόση)]. Συνολικά, η πλειονότητα των ασθενών δεν είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΠΑΥ (83,4%). Για τους περισσότερους ασθενείς, η αιτιολογία της ΠΑΥ ήταν ιδιοπαθής (71,7%). Η συνηθέστερη Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν η Κατηγορία III (57,7% των ασθενών). Και οι τρεις ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισορροπημένες αναφορικά με τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία του ιστορικού διαστρωμάτωσης της θεραπείας της ΠΑΥ και της

αιτιολογίας της ΠΑΥ, καθώς και με την κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τις Λειτουργικές Κατηγορίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 26,4% (n=34) για τη δόση 5 mg TID, 19,5% (n=25) για τη δόση 20 mg TID και 14,8% (n=19) με τη δόση 80 mg TID.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού*

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, δύο σκελών, παράλληλων ομάδων και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 59 νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN), ή με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια του νεογνού (hypoxic respiratory failure, HRF) και σε κίνδυνο για PPHN με δείκτη οξυγόνωσης (oxygenation index, OI) >15 και <60. Ο πρωτεύων στόχος ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil όταν προστίθεται στη θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (inhaled nitric oxide, iNO) σε σύγκριση με το iNO ως μονοθεραπεία.

Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν το ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας, που ορίζεται ως ανάγκη για επιπρόσθετη θεραπεία στοχεύοντας την PPHN, ανάγκη για εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης, ή θάνατος κατά τη διάρκεια της μελέτης, και ο χρόνος θεραπείας με iNO μετά την έναρξη του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου της μελέτης χωρίς αποτυχία θεραπείας. Η διαφορά στα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (27,6% και 20% στην ομάδα με iNO + του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil και στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα). Για τους ασθενείς χωρίς αποτυχία θεραπείας, ο μέσος χρόνος θεραπείας με iNO μετά την έναρξη του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου της μελέτης ήταν ο ίδιος, περίπου 4,1 μέρες, και για τις 2 ομάδες θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 22 (75,9%) και 7 (24,1%) άτομα στην ομάδα με iNO συν του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil, αντίστοιχα, και σε 19 (63,3%) και 2 (6,7%) άτομα στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ήταν η υπόταση (8 [27,6%] άτομα), η υποκαλιαίμια (7 [24,1%] άτομα), η αναιμία και το σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου (4 [13,8%] άτομα η καθεμία) και η βραδυκαρδία (3 [10,3%] άτομα) στην ομάδα με iNO + του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil, και ο πνευμοθώρακας (4 [13,3%] άτομα), η αναιμία, το οίδημα, η υπερχολερυθριναιμία, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, και η υπόταση (3 [10,0%] άτομα η καθεμία) στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil είναι 41 % (διακύμανση 25-63 %). Στη μελέτη A1481262 παρατηρήθηκαν  $C_{max}$ , CL και AUC (0-8) της τάξεως των 248 ng/ml, 30,3 l/h και 330 ng h/ml, αντίστοιχα. Η  $C_{max}$  και η AUC (0-8) του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη ήταν 30,8 ng/ml και 147 ng h/ml, αντίστοιχα.

### Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) του sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 105 l, γεγονός που φανερώνει την κατανομή του στους ιστούς. Μετά από δόσεις 20 mg τρεις φορές την ημέρα από του στόματος, η μέση μέγιστη συνολική συγκέντρωση του sildenafil στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη

κατάσταση είναι περίπου 113 ng/ml. Το sildenafil και ο κύριος N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης του στην κυκλοφορία, δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 96 %. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τις συνολικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου.

#### Βιομετασχηματισμός

Το sildenafil υποβάλλεται σε κάθαρση κυρίως μέσω των ισοενζύμων των ηπατικών μικροσωμάτων CYP3A4 (κύρια οδός) και CYP2C9 (δευτερεύουσα οδός). Ο κύριος μεταβολίτης του sildenafil στη κυκλοφορία προέρχεται από την N-απομεθυλίωσή του. Ο μεταβολίτης αυτός έχει εκλεκτικότητα ως προς τις φωσφοδιεστεράσες ανάλογη αυτής του sildenafil και παρουσιάζει περίπου 50 % δραστηριότητα, *in vitro*, ως προς την PDE5, σε σχέση με το μητρικό φάρμακο. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω, με τελικό χρόνο ημιζωής 4 ώρες περίπου. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι συγκεντρώσεις του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περίπου το 72 % εκείνων του sildenafil μετά την από του στόματος χορήγηση 20 mg τρεις φορές την ημέρα (που αποτελεί συμβολή κατά 36 % στις φαρμακολογικές επιδράσεις του sildenafil). Η επακόλουθη επίδραση στην αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστή. Σε υγιείς εθελοντές, τα επίπεδα του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν σημαντικά μειωμένα σε σχέση με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση από του στόματος. Σε σταθερή κατάσταση, οι συγκεντρώσεις του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα είναι κατά προσέγγιση 16 % έναντι 61 % εκείνων του sildenafil μετά από ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση, αντίστοιχα.

#### Αποβολή

Η συνολική κάθαρση του sildenafil από τον οργανισμό είναι 41 l/ώρα με επακόλουθο τελικό χρόνο ημιζωής 3-5 ώρες. Μετά είτε την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση, το sildenafil αποβάλλεται με τη μορφή μεταβολιτών κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 80 % της δόσης που χορηγήθηκε από του στόματος) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (περίπου το 13 % της δόσης που χορηγήθηκε από το στόμα).

#### Φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ειδικές ομάδες ασθενών

##### Ηλικιωμένοι

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (65 ετών και άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση του sildenafil, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 90 % περίπου υψηλότερων συγκεντρώσεων του sildenafil και του ενεργού N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη του στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνες που εμφανίζονται σε νεότερους υγιείς εθελοντές (18-45 ετών). Λόγω διαφορών στο βαθμό δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος που οφείλονται στην ηλικία, η αντίστοιχη αύξηση στη συγκέντρωση του ελεύθερου sildenafil στο πλάσμα ήταν περίπου 40 %.

##### Νεφρική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπιο έως μέτριο βαθμό νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης = 30-80 ml/min), η φαρμακοκινητική του sildenafil δεν μεταβλήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης των 50 mg. Σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η κάθαρση του sildenafil ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα την μέση αύξηση των AUC και  $C_{max}$  κατά 100 % και 88 %, αντίστοιχα, σε σύγκριση με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι τιμές AUC και  $C_{max}$  για τον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά κατά 200 % και 79 %, αντίστοιχα, σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

##### Ηπατική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος (Δείκτες Child-Pugh A και B), η κάθαρση του sildenafil ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα τη μέση αύξηση των AUC (85 %) και  $C_{max}$  (47 %), σε σύγκριση με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς ηπατική ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι τιμές AUC και  $C_{max}$  για τον

N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά κατά 154 % και 87 % αντιστοίχως σε κιρρωτικούς ασθενείς, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί.

#### Φαρμακοκινητική του πληθυσμού

Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι μέσες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 20–50 % υψηλότερες έναντι του ερευνηθέντος εύρους των από του στόματος χορηγούμενων δόσεων των 20– 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκε διπλασιασμός της  $C_{min}$  σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Από τα δύο ευρήματα προκύπτει χαμηλότερη κάθαρση και/ή υψηλότερη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγή και ανάπτυξη.

Στα νεογνά αρουραίων, τα οποία έλαβαν πριν και μετά τη γέννηση 60 mg/kg sildenafil (δόση κατά περίπου 50 φορές μεγαλύτερη από την υπολογιζόμενη ανθρώπινη ενδοφλέβια έκθεση στη δοσολογία 20 mg τρεις φορές ημερησίως), παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός νεογνών ανά εγκυμοσύνη, μειωμένο βάρος νεογνού την πρώτη ημέρα και μειωμένη επιβίωση τεσσάρων ημερών. Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε εκθέσεις που κρίνονται επαρκώς μεγαλύτερες από τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο, δείχνοντας μικρή σημασία ως προς την κλινική χρήση.

Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες, με πιθανή σημασία σε κλινική χρήση, σε ζώα μετά από έκθεση σε επίπεδα κλινικά σχετιζόμενα, οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν επίσης σε κλινικές μελέτες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Γλυκόζη  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ενδοφλέβιους διαλύτες εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα γυάλινο, διαφανές, τύπου I φιαλίδιο των 20 ml με ένα ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και μια επισφράγιση αλουμινίου.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δε χρειάζεται διάλυση ή ανασύσταση πριν την χρήση.

Ένα φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 10 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας). Για τη συνιστώμενη δόση των 10 mg απαιτείται να χορηγηθεί όγκος των 12,5 ml, ως ενδοφλέβια εφάπαξ ένεση.

Η χημική και φυσική συμβατότητα έχει καταδειχθεί με τους ακόλουθους διαλύτες:

Διάλυμα 5 % γλυκόζης

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %)

Διάλυμα lactated Ringer

Διάλυμα 5 % γλυκόζης/0,45 % χλωριούχου νατρίου

Διάλυμα 5 % γλυκόζης/lactated Ringer

Διάλυμα 5 % γλυκόζης/20 mEq χλωριούχου καλίου

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Κάτω Χώρες

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/318/002

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Οκτωβρίου 2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Σεπτεμβρίου 2010

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Revatio 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 10 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας).  
Μία φιάλη ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος (112 ml) περιέχει 1,12 g sildenafil (ως κιτρικό άλας).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε ml ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 250 mg σορβιτόλης.

Κάθε ml ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, κατηγορίας II και III σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, με στόχο τη βελτίωση ικανότητας για άσκηση. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και στην πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με νοσήματα του συνδετικού ιστού (connective tissue disease - CTD).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έως 17 ετών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στη βελτίωση ικανότητας για άσκηση ή στις πνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους σε πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Σε περίπτωση επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς παρά τη θεραπεία με Revatio, θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg τρεις φορές την ημέρα (TID). Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς που ξέχασαν να λάβουν το Revatio να πάρουν τη δόση το συντομότερο δυνατό και κατόπιν

να συνεχίσουν με τη φυσιολογική δοσολογία. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να πάρουν διπλή δόση για να αναπληρώσουν τη δόση που παραλείφθηκε.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (1 έτους έως 17 ετών)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 1 και 17 ετών, η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς  $\leq 20$  kg είναι 10 mg (1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος) τρεις φορές ημερησίως και για ασθενείς  $> 20$  kg είναι 20 mg (2 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος) τρεις φορές ημερησίως. Δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Χρήση σε ασθενείς που χρησιμοποιούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Γενικά, οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, όταν το sildenafil συγχωρηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αναστολείς του CYP3A4, όπως ερυθρομυκίνη ή σακουιναβίρη. Η μείωση της δοσολογίας σε 20 mg μια φορά ημερησίως συνιστάται σε περίπτωση συγχωρήγησης πιο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη και νεφαζοδόνη. Για τη χρήση του sildenafil με τους πιο ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, βλ. παράγραφο 4.3. Προσαρμογή της δόσης του sildenafil πιθανόν να χρειαστεί κατά τη συγχωρήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι ( $\geq 65$ ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η κλινική αποτελεσματικότητα σύμφωνα με τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, πιθανόν να είναι μικρότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  ml/min). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, μόνο εάν η θεραπεία δεν είναι καλώς ανεκτή.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child-Pugh A και B). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, μόνο εάν η θεραπεία δεν είναι καλώς ανεκτή.

Το Revatio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child-Pugh C), (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους και νεογνά)

Εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων, το sildenafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού, καθώς οι κίνδυνοι είναι μεγαλύτεροι από τα οφέλη (βλ. παράγραφο 5.1). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Revatio σε άλλες παθήσεις σε παιδιά κάτω του 1 έτους δεν έχει αποδειχθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Διακοπή της θεραπείας

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η ξαφνική διακοπή του Revatio δεν σχετίζεται με ανακλαστική επιδείνωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο, για την αποφυγή πιθανής αιφνίδιας

κλινικής επιδείνωσης κατά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο σταδιακής ελάττωσης της δόσης. Συνιστάται εντατική παρακολούθηση κατά το διάστημα διακοπής της θεραπείας.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Revatio κόνις για πόσιμο εναιώρημα είναι για χρήση από του στόματος μόνο. Το ανασυσταθέν πόσιμο εναιώρημα (λευκό, με γεύση σταφυλιού πόσιμο εναιώρημα) θα πρέπει να λαμβάνεται περίπου κάθε 6 με 8 ώρες, με ή χωρίς τροφή.

Πριν τη λήψη της απαιτούμενης δόσης, ανακινήστε σθεναρά τη φιάλη για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχωρήγηση με δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) ή νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή, λόγω των υποτασικών αποτελεσμάτων των νιτρωδών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συγχωρήγηση των αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil, με διεγέρτες γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη, αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε υπόταση με κλινική συμπτωματολογία (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με τους πιο ισχυρούς από τους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με απώλεια της όρασης στον ένα οφθαλμό λόγω μη-αρτηριδιακής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION), ανεξάρτητα από το αν το συμβάν αυτό έχει συσχετισθεί ή όχι με προηγούμενη έκθεση σε αναστολέα της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του sildenafil δεν έχει μελετηθεί στις παρακάτω υπο-ομάδες ασθενών και επομένως η χρήση του αντενδείκνυται:

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία,

Πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου,

Σοβαρή υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg) κατά την έναρξη.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η αποτελεσματικότητα του Revatio δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (λειτουργική κατηγορία IV). Εάν η κλινική κατάσταση επιδεινωθεί, θα πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπείες, οι οποίες συνιστώνται στο σοβαρό στάδιο της ασθένειας (π.χ. epoprostenol) (βλ. παράγραφο 4.2). Η σχέση οφέλους / κινδύνου του sildenafil δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχει εκτιμηθεί ότι έχουν πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λειτουργικής κατηγορίας I σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες με sildenafil σε μορφές πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σχετιζόμενες με πρωτοπαθή (ιδιοπαθή) πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, νόσο του συνδετικού ιστού ή συγγενή καρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση του sildenafil σε άλλες μορφές της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης δεν συνιστάται.

Στη μακράς διάρκειας παιδιατρική μελέτη επέκτασης, παρατηρήθηκε αύξηση των θανάτων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.1).

#### Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η ασφάλεια του sildenafil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με γνωστές κληρονομικές εκφυλιστικές αμφιβληστροειδοπάθειες, όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (μια μειονότητα αυτών των ασθενών παρουσιάζουν γενετικές ανωμαλίες στις αμφιβληστροειδικές φωσφοδιεστεράσες), και επομένως η χρήση του δεν συνιστάται.

#### Αγγειοδιασταλτική δράση

Με τη συνταγογράφηση του sildenafil, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάζει με προσοχή εάν ασθενείς με ορισμένες υποκείμενες καταστάσεις θα μπορούσαν να επηρεασθούν δυσμενώς από την ήπια ως μέτρια αγγειοδιασταλτική επίδραση του sildenafil, για παράδειγμα ασθενείς με υπόταση, μειωμένο όγκο υγρών, σοβαρής μορφής αποφρακτικές παθήσεις της αριστεράς κοιλίας ή δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Μετά την κυκλοφορία του sildenafil στην αγορά για την ανδρική στυτική δυσλειτουργία, αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα, συσχετιζόμενα με ταυτόχρονη χρήση του sildenafil, συμπεριλαμβανομένων των: εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, κοιλιακής αρρυθμίας, αγγειακής εγκεφαλικής αιμορραγίας, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, υπέρτασης και υπότασης. Οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι, από τους ασθενείς αυτούς είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Για πολλά από τα συμβάντα που αναφέρθηκε ότι συνέβησαν κατά τη διάρκεια σεξουαλικής επαφής ή σύντομα μετά από αυτή, και για μερικά αναφέρθηκε ότι συνέβησαν σύντομα μετά τη χρήση του sildenafil, χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν τα συμβάντα αυτά συσχετίζονται άμεσα με τους παράγοντες αυτούς ή με άλλους παράγοντες.

#### Πριαπισμός

Το sildenafil, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως γωνίωση, ίνωση των σπινθιδίων σωμάτων ή νόσο του Peyronie) ή σε ασθενείς που η κατάσταση τους μπορεί να προδιαθέτει για πριαπισμό (όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία, πολλαπλό μυέλωμα ή λευχαιμία).

Έχουν αναφερθεί παρατεταμένες στύσεις και πριαπισμός με τη χρήση sildenafil κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στην περίπτωση που μία στύση διαρκεί περισσότερο από 4 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια. Εάν ο πριαπισμός δεν θεραπευτεί άμεσα, ενδέχεται να προκληθεί βλάβη των ιστών του πέους και μόνιμη απώλεια της σεξουαλικής ικανότητας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία

Το sildenafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Σε μια κλινική μελέτη, συμβάντα αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που χρειάζονταν εισαγωγή σε νοσοκομείο αναφέρθηκαν περισσότερο συχνά από ασθενείς που λάμβαναν Revatio παρά από τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, γεγονός που οδήγησε στην πρόωρη διακοπή αυτής της μελέτης.

#### Διαταραχές όρασης

Περιπτώσεις διαταραχής της όρασης έχουν αναφερθεί αυθόρμητα σε συσχέτιση με τη χορήγηση του sildenafil και άλλων αναστολέων της PDE5. Περιπτώσεις μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας, μιας σπάνιας πάθησης, έχουν αναφερθεί αυθόρμητα, καθώς και σε μία μελέτη παρατήρησης σε συσχέτιση με τη χορήγηση του sildenafil και άλλων αναστολέων της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση οποιασδήποτε αιφνίδιας διαταραχής της όρασης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Άλφα-αναστολείς

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα άλφα-αναστολέα, αφού η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση σε ορισμένα ευαίσθητα άτομα (βλ. παράγραφο 4.5). Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένοι στη θεραπεία με άλφα-αναστολείς πριν από την έναρξη θεραπείας με sildenafil. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλευθούν τους ασθενείς τι να κάνουν σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης.

#### Αιμορραγικές διαταραχές

Μελέτες με ανθρώπινα αιμοπετάλια υποδεικνύουν ότι το sildenafil ενισχύει την αντισυσσωρευτική επίδραση του νιτροπρωσσικού νατρίου *in vitro*. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια στη χρήση, όσον αφορά στη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές ή με ενεργό πεπτικό έλκος. Επομένως, το sildenafil πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων ωφελειών σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους.

#### Ανταγωνιστές βιταμίνης K

Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, υπάρχει το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά την έναρξη θεραπείας με sildenafil όταν αυτοί ήδη λαμβάνουν ανταγωνιστή της βιταμίνης K, ειδικά στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση δευτεροπαθή ως προς νόσο του συνδετικού ιστού.

#### Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που να σχετίζεται με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος απειλητικού για τη ζωή με τη χρήση αγγειοδιασταλτικών (κυρίως προστακυκλίνη) σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, εφόσον υπάρξουν σημεία εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος όταν το sildenafil χορηγείται σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα να υπάρχει σχετιζόμενη φλεβοαποφρακτική νόσος.

#### Πληροφορίες εκδόχων

Το Revatio 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει σορβιτόλη, η οποία είναι μια πηγή φρουκτόζης. Ασθενείς με σπάνια κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Revatio 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου ανά ml ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος. Οι βενζοϊκές ενώσεις μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα της μη συζευγμένης χολερυθρίνης εκτοπίζοντας τη χολερυθρίνη από την αλβουμίνη, κάτι που μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο στα νεογνά. Η νεογνική υπερχολερυθριναιμία μπορεί να οδηγήσει σε πυρηνικό ίκτερο (μη συζευγμένη απόθεση χολερυθρίνης στον ιστό του εγκεφάλου) και εγκεφαλοπάθεια.

Το Revatio 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος. Οι ασθενείς που ακολουθούν δίαιτες με χαμηλή πρόσληψη νατρίου μπορούν να ενημερωθούν ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι «ελεύθερο νατρίου».

#### Χρήση του sildenafil με βοσεντάνη

Η αποτελεσματικότητα του sildenafil σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με βοσεντάνη δεν έχει καταδειχθεί οριστικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

#### Ταυτόχρονη χρήση με άλλους αναστολείς PDE5

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil, όταν συγχωρηγείται με άλλους αναστολείς PDE5, συμπεριλαμβανομένου του Viagra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ και κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο sildenafil

##### Μελέτες in vitro

Το sildenafil μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω των ισομορφών 3A4 (κύρια οδός) και 2C9 (δευτερεύουσα οδός) του κυτοχρώματος P450 (CYP). Επομένως, οι αναστολείς αυτών των ισοενζύμων μπορεί να μειώσουν την κάθαρση του sildenafil και οι επαγωγείς των ισοενζύμων αυτών μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση του sildenafil. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3.

##### Μελέτες in vivo

Η ταυτόχρονη συγχωρήγηση από του στόματος sildenafil με ενδοφλέβια eroprostenol έχει αξιολογηθεί (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του sildenafil κατά τη συγχωρήγηση με άλλες θεραπείες για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (π.χ. ambrisentan, ιλοπρόστη) δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Επομένως, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχωρήγησης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil κατά τη συγχωρήγηση με άλλους PDE5 αναστολείς δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων κλινικής δοκιμής για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, έδειξε μία ελάττωση της κάθαρσης του sildenafil και/ή αύξηση της από του στόματος βιοδιαθεσιμότητάς του, όταν συγχωρηγήθηκε με υποστρώματα του CYP3A4 ή με το συνδυασμό υποστρωμάτων του CYP3A4 και βήτα – αποκλειστών. Αυτοί ήταν οι μόνοι παράγοντες, με στατιστικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η έκθεση στο sildenafil ασθενών, που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP3A4 και το συνδυασμό υποστρωμάτων του CYP3A4 και βήτα-αποκλειστών, ήταν κατά 43 % και 66 % υψηλότερη αντιστοίχως, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων. Η έκθεση στο sildenafil ήταν 5 φορές μεγαλύτερη σε δόση 80 mg τρεις φορές την ημέρα συγκριτικά με την έκθεση σε δόση 20 mg τρεις φορές την ημέρα. Αυτό το εύρος συγκεντρώσεων καλύπτει την αύξηση της έκθεσης στο sildenafil που παρατηρείται σε ειδικά σχεδιασμένες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με τους αναστολείς του CYP3A4 (εκτός από τους πιο ισχυρούς από τους αναστολείς του CYP3A4 όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη).

Επαγωγείς του CYP3A4 φάνηκε να έχουν ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, γεγονός που επιβεβαιώθηκε στην μελέτη αλληλεπίδρασης in vivo με τον επαγωγέα του CYP3A4 βοσεντάνη.

Η συγχορήγηση της βοσεντάνης (ενός επαγωγέα μέτριας ισχύος των CYP3A4, CYP2C9 και πιθανώς του CYP2C19) 125 mg δύο φορές την ημέρα με sildenafil 80 mg τρεις φορές την ημέρα (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) ταυτόχρονα χορηγούμενα για διάστημα 6 ημερών σε υγιείς εθελοντές, είχε ως αποτέλεσμα ποσοστιαία μείωση της AUC του sildenafil κατά 63 %. Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων του sildenafil από ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ σε κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν μια μελέτη 12 εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του από του στόματος sildenafil 20 mg τρεις φορές την ημέρα, όταν προστίθεται σε μια σταθερή δόση βοσεντάνης (62,5 mg – 125 mg δύο φορές την ημέρα) έδειξε μια μείωση της έκθεσης στο sildenafil με τη συγχορήγηση της βοσεντάνης, παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1).

Η αποτελεσματικότητα του sildenafil θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4, όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, το βότανο St. John's wort (*Hypericum perforatum*) και ριφαμπικίνη.

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της ριτοναβίρης, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως), με sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της  $C_{max}$  του sildenafil ίση με 300 % (4 φορές μεγαλύτερη) και της AUC του sildenafil στο πλάσμα ίση με 1.000 % (11 φορές μεγαλύτερη). Μέσα σε 24 ώρες, τα επίπεδα του sildenafil στο πλάσμα παρέμειναν ίσα με 200 ng/ml περίπου συγκριτικά με την τιμή των 5 ng/ml περίπου για την περίπτωση που το sildenafil χορηγήθηκε μόνο του. Αυτό είναι συμβατό με τις ισχυρές επιδράσεις της ριτοναβίρης σε ένα ευρύ φάσμα υποστρωμάτων του κυτοχρώματος P450. Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα η συγχορήγηση sildenafil με ριτοναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σακουϊναβίρης, ενός αναστολέα του CYP3A4 σε σταθεροποιημένη κατάσταση (1200 mg τρεις φορές ημερησίως), με sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της  $C_{max}$  του sildenafil ίση με 140 % και της AUC του sildenafil ίση με 210 %. Το sildenafil δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της σακουϊναβίρης. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2.

Όταν μια εφάπαξ δόση 100 mg sildenafil χορηγήθηκε με ερυθρομυκίνη, έναν ειδικό αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες), υπήρξε μια μέτριας ισχύος αύξηση της συστηματικής έκθεσης (AUC) στο sildenafil ίση με 182 %. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2. Σε υγιείς άνδρες εθελοντές δεν υπήρχε ένδειξη για οποιαδήποτε επίδραση της αζιθρομυκίνης (σε δόση 500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC, στη  $C_{max}$ , στον  $T_{max}$ , στη σταθερά του ρυθμού αποβολής και στον χρόνο ημιζωής του sildenafil ή του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη του. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Η σιμετιδίνη (800 mg), ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 και μη ειδικός αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε 56 % αύξηση των συγκεντρώσεων του sildenafil στο πλάσμα, όταν συγχορηγήθηκε με sildenafil (50 mg) σε υγιείς εθελοντές. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Οι πιο ισχυροί από τους αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αναμένεται ότι θα έχουν παρόμοιες επιδράσεις με τη ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.3). Αναστολείς του CYP3A4 όπως κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αναμένεται να έχουν επίδραση μεταξύ αυτής της ριτοναβίρης και των αναστολέων του CYP3A4 όπως σακουϊναβίρη ή ερυθρομυκίνη, υποθέτοντας μια επταπλάσια αύξηση στην έκθεση. Επομένως, προσαρμογές της δόσης συνιστώνται κατά τη χορήγηση αναστολέων CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, έδειξε ότι συγχορήγηση β-αναστολέων σε συνδυασμό με υποστρώματα του CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει επιπλέον αύξηση στην έκθεση στο sildenafil συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο των υποστρωμάτων του CYP3A4.

Ο χυμός grapefruit, ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A4 στο τοίχωμα του εντέρου, μπορεί να προκαλέσει μέτριες αυξήσεις των επιπέδων του sildenafil στο πλάσμα. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης αλλά η ταυτόχρονη χρήση του sildenafil και χυμού grapefruit δεν συνιστάται.

Χορήγηση εφάπαξ δόσεων αντιόξινων (υδροξείδιο του μαγνησίου/ υδροξείδιο του αργιλίου) δεν επηρέασαν τη βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil.

Η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη 30 µg και λεβονοργεστρέλη 150 µg) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του sildenafil.

Το nicorandil είναι ένα υβρίδιο ενεργοποιητή των διαύλων καλίου και νιτρικών. Εξαιτίας του νιτρικού συστατικού που περιέχει, υπάρχει πιθανότητα σοβαρής αλληλεπίδρασης με το sildenafil (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Επιδράσεις του sildenafil σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### Μελέτες in vitro

Το sildenafil αποτελεί έναν ασθενή αναστολέα των ισομορφών 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ) του κυτοχρώματος P450.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν στην αλληλεπίδραση μεταξύ sildenafil και μη ειδικών αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης, όπως η θεοφυλλίνη ή η διτυριδαμόλη.

##### Μελέτες in vivo

Δεν βρέθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν το sildenafil (50 mg) συγχορηγήθηκε με τολβουταμίδη (250 mg) ή βαρφαρίνη (40 mg), οι οποίες και οι δύο μεταβολίζονται από το CYP2C9.

Το sildenafil δεν είχε σημαντική επίδραση στην έκθεση της ατορβαστατίνης (αύξηση 11 % της AUC), υποδεικνύοντας ότι το sildenafil δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στο CYP3A4.

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ του sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) και του acenocoumarol.

Το sildenafil (50 mg) δεν επαυξάνει την παράταση του χρόνου ροής του αίματος που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (150 mg).

Το sildenafil (50 mg) δεν επαυξάνει την υποτασική δράση του οιοπνεύματος σε μελέτη με υγιείς εθελοντές με μέση μέγιστη τιμή οιοπνεύματος στο αίμα ίση με 80 mg/dl.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, το sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg τρεις φορές την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα ποσοστιαία αύξηση της AUC της βοσεντάνης κατά 50 % (125 mg δύο φορές την ημέρα). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων από μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που λάμβαναν αγωγή με βοσεντάνη (62,5 mg - 125 mg δύο φορές την ημέρα) έδειξε μια αύξηση (20% (95% CI: 9,8 – 30,8)) της AUC της βοσεντάνης με τη συγχορήγηση sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση (20 mg τρεις φορές την ημέρα) μικρότερου μεγέθους από αυτήν που

παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές κατά τη συγχορήγηση sildenafil 80 mg τρεις φορές την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε μια ειδικά σχεδιασμένη μελέτη αλληλεπίδρασης, στην οποία το sildenafil (100 mg) συγχορηγήθηκε με την αμλοδιπίνη σε υπερτασικούς ασθενείς, παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση κατά 8 mmHg. Η αντίστοιχη επιπλέον μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν 7 mmHg. Αυτές οι επιπρόσθετες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοιου βαθμού με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε το sildenafil ως μονοθεραπεία σε υγιείς εθελοντές.

Σε τρεις εξειδικευμένες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, ο άλφα-αναστολέας doxazosin (4 mg και 8 mg) και το sildenafil (25 mg, 50 mg, ή 100 mg) χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη (BPH) σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin. Στους πληθυσμούς αυτών των μελετών παρατηρήθηκαν επιπλέον μειώσεις στη συστολική και διαστολική πίεση του αίματος σε ύπτια θέση, κατά μέσον όρο 7/7 mmHg, 9/5 mmHg και 8/4 mmHg, αντίστοιχα, και επιπλέον μειώσεις στην πίεση του αίματος σε όρθια θέση κατά μέσον όρο 6/6 mmHg, 11/4 mmHg και 4/5 mmHg, αντιστοίχως. Όταν τα sildenafil και doxazosin χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin, υπήρξαν σπάνιες αναφορές ασθενών στους οποίους εμφανίστηκε συμπτωματική ορθοστατική υπόταση. Οι αναφορές συμπεριλάμβαναν ζάλη και καρηβαρία, αλλά όχι συγκοπή. Η ταυτόχρονη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με άλφα – αναστολείς, μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση σε ορισμένα ευπαθή άτομα (βλ. παράγραφο 4.4).

Το sildenafil (100 mg εφάπαξ δόση) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σακουιναβίρης, η οποία είναι υπόστρωμα/αναστολέας του CYP3A4.

Σύμφωνα με τη γνωστή επίδραση του στην οδό μονοξειδίου του αζώτου/cGMP (βλ. παράγραφο 5.1), το sildenafil έχει αποδειχτεί ότι ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγηση του με δότες μονοξειδίου του αζώτου ή νιτρικών σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. παράγραφο 4.3).

Ριοσιγουάτη: Προκλινικές μελέτες έδειξαν αθροιστική επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στη συστηματική κυκλοφορία, όταν αναστολείς PDE5 συνδυάζονταν με ριοσιγουάτη. Σε κλινικές μελέτες, η ριοσιγουάτη έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τις υποτασικές επιδράσεις των αναστολέων PDE5. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ευνοϊκής κλινικής επίδρασης αυτού του συνδυασμού, στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Η ταυτόχρονη χρήση ριοσιγουάτης και αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το sildenafil δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στα επίπεδα πλάσματος των από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλης 30 µg και λεβονοργεστρέλης 150 µg).

Προσθήκη μιας μεμονωμένης δόσης sildenafil σε σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με sildenafil σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Λόγω έλλειψης δεδομένων της επίδρασης του Revatio σε έγκυες γυναίκες, το Revatio δεν συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν χρησιμοποιούν ταυτόχρονα κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του sildenafil σε εγκύους γυναίκες. Από μελέτες σε ζώα δεν προκύπτει άμεση ή έμμεση επιβλαβής δράση όσον αφορά την κύηση και την ανάπτυξη του εμβρύου. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα ως προς την ανάπτυξη μετά την γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3).

Λόγω έλλειψης δεδομένων, το Revatio δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους γυναίκες, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

##### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεδομένα από μία θηλάζουσα γυναίκα υποδεικνύουν ότι το sildenafil και ο δραστικός μεταβολίτης του, N-απομεθυλιωμένο sildenafil, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν, αλλά οι ποσότητες που κατατίνονται δεν θα ήταν αναμενόμενο να προκαλέσουν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ιατροί που συνταγογραφούν θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά την κλινική ανάγκη της μητέρας για sildenafil, καθώς και οποιεσδήποτε δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο παιδί που θηλάζει.

##### Γονιμότητα

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Revatio έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Καθώς έχουν αναφερθεί ζάλη και διαταραχές της όρασης σε κλινικές δοκιμές με sildenafil, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν την αντίδραση του οργανισμού τους στο Revatio, πριν οδηγήσουν ή χρησιμοποιήσουν μηχανήματα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Στη βασική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με το Revatio για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συνολικά 207 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio λαμβάνοντας δόσεις των 20 mg, 40 mg, ή 80 mg TID και 70 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς υπό θεραπεία με sildenafil σε δόσεις των 20 mg, 40 mg και 80 mg TID ήταν 2,9 %, 3,0 % και 8,5 %, αντίστοιχα, συγκριτικά με 2,9 % σε ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Από τα 277 άτομα που έλαβαν θεραπεία στη βασική μελέτη, τα 259 εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη παράτασης. Χορηγήθηκαν δόσεις έως 80 mg τρεις φορές την ημέρα (4 φορές την συνιστώμενη δόση των 20 mg τρεις φορές την ημέρα), και μετά από 3 έτη, το 87 % των 183 υπό θεραπεία στη μελέτη ασθενών ελάμβαναν Revatio 80 mg TID.

Σε μία ελεγχόμενη, με εικονικό φάρμακο, μελέτη με το Revatio ως συμπλήρωμα στη θεραπεία με ενδοφλέβια eroprostenol, για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συνολικά 134 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio (σε μία καθορισμένη τιτλοποίηση που ξεκινούσε από τα 20 mg έως τα 40 mg και στη συνέχεια στα 80 mg, τρεις φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς) και eroprostenol, ενώ 131 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με eroprostenol και εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 16 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, στους ασθενείς που λάμβαναν sildenafil/eroprostenol, ήταν 5,2 %, συγκριτικά με 10,7 % στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/eroprostenol. Οι πιο πρόσφατα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν sildenafil/eroprostenol, ήταν υπεραιμία του οφθαλμού, όραση θαμπή, ρινική συμφόρηση, νυκτερινοί ιδρώτες, οσφυαλγία και ξηροστομία. Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, κεφαλαλγία, έξαψη, πόνος στα άκρα και οίδημα παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα στους ασθενείς που λάμβαναν sildenafil/eroprostenol συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/eroprostenol. Από τα άτομα που ολοκλήρωσαν την αρχική μελέτη, τα 242 εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη παράτασης. Χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι 80 mg TID και μετά από 3 έτη, το 68 % των 133 υπό θεραπεία στη μελέτη ασθενών ελάμβαναν Revatio 80 mg TID.

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ήπιας ως μέτριας βαρύτητας. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εμφανίστηκαν με το Revatio (συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση με 10 %) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ήταν κεφαλαλγία, έξαψη, δυσπεψία, διάρροια και πόνος στα άκρα.

Σε μια μελέτη για την αξιολόγηση των επιδράσεων των διαφορετικών επιπέδων δόσης sildenafil τα δεδομένα ασφάλειας για το sildenafil 20 mg TID (συνιστώμενη δόση) και για το sildenafil 80 mg TID (4 φορές τη συνιστώμενη δόση) ήταν σε συμφωνία με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας του sildenafil σε προηγούμενες μελέτες ΠΑΥ σε ενήλικες.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίστηκαν σε ποσοστό > 1 % των ασθενών σε θεραπεία με Revatio και ήταν πιο συχνές (διαφορά > 1 %) με το Revatio στη βασική μελέτη ή στα συνδυασμένα στοιχεία του Revatio από τις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε δόσεις 20, 40 ή 80 mg (TID), παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα 1 ομαδοποιημένες ανά κατηγορία και συχνότητα (πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως < 1/10), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $\leq 1/100$ ) και μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιορισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνονται με πλάγια γράμματα.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με sildenafil σε ασθενείς με ΠΑΥ και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ενήλικες**

| Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (έκδοση 14.0) | Ανεπιθύμητη ενέργεια                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις<br>Συχνές                                             | κυτταρίτιδα, γρίπη, βρογχίτιδα, κολπίτιδα, ρινίτιδα, γαστρεντερίτιδα |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος<br>Συχνές               | αναιμία                                                              |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                                       |                                                                      |

| Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (έκδοση 14.0)           | Ανεπιθύμητη ενέργεια                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Συχνές<br><b>Ψυχιατρικές Διαταραχές</b>                                                    | κατακράτηση υγρών                                                                                                                                    |
| Συχνές<br><b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                                        | αϋπνία, ανησυχία                                                                                                                                     |
| Πολύ συχνές<br>Συχνές                                                                      | κεφαλαλγία<br>ημικρανία, τρόμος, παραισθησία, αίσθηση καύσου, υπαισθησία                                                                             |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b><br>Συχνές                                                     | αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οπτική δυσλειτουργία, θαμπή όραση, φωτοφοβία, χρωματοψία, κυανοψία, ερεθισμός του οφθαλμού, υπεραιμία του οφθαλμού |
| Όχι συχνές                                                                                 | μειωμένη οπτική οξύτητα, διπλωπία, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό                                                                               |
| Μη γνωστές                                                                                 | <i>Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION)*, Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων*, Έλλειμμα οπτικού πεδίου*</i>             |
| <b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b><br>Συχνές                                    | ίλιγγος                                                                                                                                              |
| Μη γνωστές<br><b>Αγγειακές διαταραχές</b>                                                  | αιφνίδια απώλεια ακοής                                                                                                                               |
| Πολύ συχνές<br>Μη γνωστές                                                                  | έξαψη<br>υπόταση                                                                                                                                     |
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b><br>Συχνές  | επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση                                                                                                                    |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b><br>Πολύ συχνές<br>Συχνές                   | διάρροια, δυσπεψία<br>γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, διάταση κοιλίας, ξηροστομία                                            |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b><br>Συχνές                           | αλωπεκία, ερύθημα, νυκτερινοί ιδρώτες                                                                                                                |
| Μη γνωστές<br><b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>      | <i>εξάνθημα</i>                                                                                                                                      |
| Πολύ συχνές<br>Συχνές                                                                      | πόνος στα άκρα<br>μυαλγία, οσφυαλγία                                                                                                                 |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b><br>Όχι συχνές                          | αιματουρία                                                                                                                                           |
| <b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b><br>Όχι συχνές<br>Μη γνωστές | αιμορραγία πέους, αιματοσπερμία, γυναικομαστία<br><i>πριαπισμός, στύση αυξημένη</i>                                                                  |

|                                                                                         |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (έκδοση 14.0)</b> | <b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b> |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>                            |                             |
| Συχνές                                                                                  | πυρεξία                     |

\* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες/αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν sildenafil για τη θεραπεία της ανδρικής σττυτικής δυσλειτουργίας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη του Revatio ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς 1 έως 17 ετών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, 174 ασθενείς συνολικά υποβλήθηκαν σε θεραπευτικά σχήματα με Revatio, είτε χαμηλής (10 mg σε ασθενείς > 20 kg, κανένας ασθενής ≤ 20 kg δεν έλαβε την χαμηλή δόση), είτε μεσαίας (10 mg σε ασθενείς ≥ 8-20 kg, 20 mg σε ασθενείς ≥ 20-45 kg, 40 mg σε ασθενείς > 45 kg) είτε υψηλής δόσης (20 mg σε ασθενείς ≥ 8-20 kg, 40 mg σε ασθενείς ≥ 20-45 kg, 80 mg σε ασθενείς > 45 kg) και 60 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε σε αυτή την παιδιατρική μελέτη ήταν γενικά συμβατό με αυτό των ενηλίκων (βλ. πίνακα παραπάνω). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν (με συχνότητα ≥ 1%) σε ασθενείς που έλαβαν Revatio (συνδυασμένες δόσεις) και με συχνότητα > 1 % σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν πυρεξία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (11,5% έκαστο), έμετος (10,9%), στύση αυξημένη (συμπεριλαμβανομένων των αυτόματων στύσεων πέους σε άρρενες ασθενείς) (9,0%), ναυτία, βρογχίτιδα (4,6% έκαστο), φαρυγγίτιδα (4,0%), ρινόρροια (3,4%), και πνευμονία, ρινίτιδα (2,9% έκαστο).

Από τους 234 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο της βραχυχρόνιας, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης, οι 220 ασθενείς εισήχθησαν στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι ασθενείς που λάμβαναν ενεργό θεραπεία με sildenafil συνέχισαν να λαμβάνουν το ίδιο σχήμα θεραπείας, ενώ εκείνοι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου της βραχυχρόνιας μελέτης επανακατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε θεραπεία με sildenafil.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της βραχυχρόνιας και της μακροχρόνιας μελέτης ήταν γενικά παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν κατά τη βραχυχρόνια μελέτη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό >10% των 229 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sildenafil (συνδυασμένη δοσολογική ομάδα, συμπεριλαμβάνοντας 9 ασθενείς που δεν συνέχισαν στη μακροχρόνια μελέτη) ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (31%), κεφαλαλγία (26%), έμετος (22%), βρογχίτιδα (20%), φαρυγγίτιδα (18%), πυρεξία (17%), διάρροια (15%) και γρίπη, επίσταξη (12% έκαστη). Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 94 (41%) από τους 229 ασθενείς που λάμβαναν sildenafil. Από τους 94 ασθενείς που ανέφεραν μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, 14/55 (25,5%) ασθενείς ήταν στην ομάδα χαμηλής δόσης, 35/74 (47,3%) στην ομάδα μεσαίας δόσης, και 45/100 (45%) στην ομάδα υψηλής δόσης. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με συχνότητα ≥ 1 % σε ασθενείς που λάμβαναν sildenafil (συνδυασμένες δόσεις) ήταν πνευμονία (7,4%), καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση (5,2% έκαστη), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,1%), ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας, γαστρεντερίτιδα (2,6% έκαστη), συγκοπή, βρογχίτιδα, βρογχοπνευμονία, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (2,2% έκαστη), πόνος στο στήθος, τερηδόνα (1,7% έκαστη), και καρδιογενές σοκ, γαστρεντερίτιδα ιογενής, ουρολοίμωξη (1,3% έκαστη).

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ότι είναι σχετιζόμενες με τη θεραπεία: εντεροκολίτιδα, σπασμοί, υπερευαισθησία, συριγμός, υποξία, κώφωση νευροαισθητήρια και κοιλιακή αρρυθμία.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε μελέτες εφάπαξ δόσεων έως 800 mg σε εθελοντές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με χορήγηση χαμηλότερων δόσεων, αλλά οι συχνότητες εμφάνισης και η βαρύτητα τους ήταν αυξημένες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (κεφαλαλγία, έξαψη, ζάλη, δυσπεψία, ρινική συμφόρηση, και διαταραχές της όρασης) αυξήθηκε μετά από εφάπαξ δόσεις των 200 mg.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζονται τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται. Ο τεχνητός νεφρός δεν αναμένεται να επιταχύνει την κάθαρση του φαρμάκου, γιατί το sildenafil δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αποβάλλεται με τα ούρα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά, Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης, κωδικός ATC: G04BE03

#### Μηχανισμός δράσης

Το sildenafil αποτελεί έναν ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα της ειδικής για την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη( cGMP)- φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5), το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση της cGMP. Εκτός από την παρουσία του ενζύμου στα σηραγγώδη σώματα του πέους, η PDE5 είναι επίσης παρούσα και στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα. Επομένως, το sildenafil αυξάνει τη cGMP εντός των κυττάρων του λείου μυ των πνευμονικών αγγείων με αποτέλεσμα τη χάλαση. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοδιαστολή της πνευμονικής αγγειακής κοίτης και, σε μικρότερο βαθμό, αγγειοδιαστολή στη συστηματική κυκλοφορία.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το sildenafil δρα εκλεκτικά ως προς την PDE5. Η επίδρασή του στην PDE5 είναι περισσότερο ισχυρή συγκριτικά με άλλες γνωστές φωσφοδιεστεράσες. Παρουσιάζει 10 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με την PDE6, που συμμετέχει στην οδό της φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Επίσης παρουσιάζει 80 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με την PDE1 και πάνω από 700 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με τις PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 και 11. Ειδικότερα, το sildenafil έχει πάνω από 4.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την PDE5 σε σχέση με την PDE3, την cAMP-εξειδικευμένη ισομορφή της φωσφοδιεστεράσης που συμμετέχει στον έλεγχο της καρδιακής σύσπασης.

Το sildenafil προκαλεί μικρές και παροδικές μειώσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, οι οποίες, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με συστηματική υπέρταση, η μέση μεταβολή από την έναρξη στην συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν μια μείωση κατά 9,4 mmHg και 9,1 mmHg αντιστοίχως. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, παρατηρήθηκαν μικρότερες επιδράσεις στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μείωση τόσο στη συστολική όσο και στην διαστολική πίεση κατά 2 mmHg). Στη συνιστώμενη δοσολογία των 20 mg τρεις φορές την ημέρα, δεν παρατηρήθηκαν μειώσεις στη συστολική ή τη διαστολική πίεση.

Εφάπαξ δόσεις sildenafil από του στόματος μέχρι 100 mg σε υγιείς εθελοντές, δεν προκάλεσαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ΗΚΓ. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές επιπτώσεις στο ΗΚΓ. Σε μία μελέτη των αιμοδυναμικών επιδράσεων μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg sildenafil σε 14 ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο (CAD) (> 70 % στένωση τουλάχιστον μίας στεφανιαίας αρτηρίας), η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε κατάσταση ηρεμίας μειώθηκε κατά 7 % και 6 %, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις τιμές έναρξης. Η μέση πνευμονική συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 9 %. Το sildenafil δεν παρουσίασε καμία επίδραση στην καρδιακή παροχή, και δεν επηρέασε δυσμενώς την ροή του αίματος διαμέσου των στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών.

Ήπιες και παροδικές διαφορές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/πράσινο) ανιχνεύθηκαν σε ορισμένους ασθενείς χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Farnsworth-Munsell 100 hue test μία ώρα μετά από χορήγηση μίας δόσης 100 mg, ενώ καμία επίδραση δεν ήταν ανιχνεύσιμη 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός αυτής της διαταραχής στην αντίληψη των χρωμάτων σχετίζεται με αναστολή της PDE6, η οποία εμπλέκεται στην ακολουθία αντιδράσεων φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Το sildenafil δεν επηρεάζει την οπτική οξύτητα και την ευαισθησία αντίθεσης. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με μικρό πληθυσμό ασθενών με τεκμηριωμένη πρόωμη εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που σχετίζεται με την ηλικία (9 άτομα), το sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) δεν εμφάνισε σημαντικές μεταβολές στις οφθαλμολογικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν (οπτική οξύτητα, Amsler grid, διάκριση των χρωμάτων σε προσομοίωση των σηματοδοτών οδικής κυκλοφορίας, περιμετρία Humphrey και φωτοστρές).

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 278 ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού και ΠΑΥ μετά από χειρουργική επιδιόρθωση συγγενών καρδιακών βλαβών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια εκ των τεσσάρων θεραπευτικών ομάδων: εικονικό φάρμακο, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ή sildenafil 80 mg, τρεις φορές ημερησίως. Από τους 278 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, 277 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμάκου της μελέτης. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 68 (25 %) άνδρες και 209 (75 %) γυναίκες με μέση ηλικία 49 ετών (εύρος: 18–81 ετών) και δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών σε απόσταση από 100 έως και 450 μέτρα (μέσος όρος 344 μέτρα) κατά την έναρξη. Στους 175 ασθενείς (63 %) που συμπεριλήφθηκαν είχε διαγνωστεί πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση, σε 84 (30 %) είχε διαγνωστεί πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού και σε 18 (7 %) ασθενείς είχε διαγνωστεί πνευμονική αρτηριακή υπέρταση μετά από χειρουργική επιδιόρθωση συγγενών καρδιακών βλαβών. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν στη λειτουργική κατηγορία II (107/277, 39 %) ή III (160/277, 58 %), με μέση τιμή κατά την έναρξη στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών 378 και 326 μέτρα, αντίστοιχα, ενώ λιγότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην κατηγορία I (1/277, 0,4 %) ή IV (9/277, 3 %) κατά την έναρξη. Στην μελέτη

δεν συμμετείχαν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $< 45 \%$  ή κλάσμα βράχυνσης αριστερής κοιλίας  $< 0,2$ .

Το sildenafil (ή το εικονικό φάρμακο) προστέθηκε στην καθορισμένη από το πρωτόκολλο συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή που ήδη ελάμβαναν οι ασθενείς, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιπηκτικού, διγοξίνης, αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, διουρητικά ή οξυγόνο. Η χρήση προστακυκλίνης, αναλόγων προστακυκλίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης δεν επιτρεπόταν ως συμπληρωματική θεραπεία, ούτε και η λήψη συμπληρωμάτων αργινίνης. Ασθενείς στους οποίους προηγουμένως απέτυχε η θεραπεία με βοσεντάνη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη κατά την 12<sup>η</sup> Εβδομάδα στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών (6MWD). Μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWD παρατηρήθηκε και στις 3 δοσολογικές ομάδες του sildenafil, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις στην 6MWD ήταν 45 μέτρα ( $p < 0,0001$ ), 46 μέτρα ( $p < 0,0001$ ) και 50 μέτρα ( $p < 0,0001$ ) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο αποτέλεσμα μεταξύ των διαφόρων δόσεων του sildenafil. Για ασθενείς με 6MWD  $< 325$  m κατά την έναρξη της μελέτης, παρατηρήθηκε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα με υψηλότερες δόσεις (βελτιώσεις διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο κατά 58 μέτρα, 65 μέτρα και 87 μέτρα, για δόσεις 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως).

Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWD στην δοσολογική ομάδα των 20 mg, όταν αναλύθηκε κατά τη λειτουργική κατηγορία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Για την κατηγορία II και την κατηγορία III, παρατηρήθηκαν οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις των 49 μέτρων ( $p = 0,0007$ ) και 45 μέτρων ( $p = 0,0031$ ), αντίστοιχα.

Η βελτίωση στην 6MWD ήταν εμφανής μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε κατά την 8<sup>η</sup> και 12<sup>η</sup> εβδομάδα. Τα αποτελέσματα ήταν γενικά σταθερά στις υποκατηγορίες ασθενών σύμφωνα με την αιτιολογία (πρωτοπαθής και σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού ΠΑΥ), την λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ, το φύλο, τη φυλή, την περιοχή, τη μέση ΡΑΡ και ΡVRI.

Οι ασθενείς όλων των δοσολογικών ομάδων sildenafil πέτυχαν στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (mPAP) και πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR) σε σύγκριση με εκείνους, που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο επιδράσεις της θεραπείας στην μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP) ήταν  $-2,7$  mmHg ( $p = 0,04$ ),  $-3,0$  mmHg ( $p = 0,01$ ) και  $-5,1$  mmHg ( $p < 0,0001$ ) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID αντιστοίχως. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο επιδράσεις της θεραπείας στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) ήταν  $-178$  dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0051$ ),  $-195$  dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0017$ ) και  $-320$  dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p<0,0001$ ) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως. Η ποσοστιαία μείωση στις 12 εβδομάδες για τις δόσεις 20 mg, 40 mg και 80 mg sildenafil TID στην PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) ήταν αναλογικά μεγαλύτερη από την μείωση στη συστηματική αγγειακή αντίσταση (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Δεν είναι γνωστή η επίδραση του sildenafil στη θνησιμότητα.

Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, σε κάθε μία από τις δοσολογικές ομάδες sildenafil (δηλαδή 28 %, 36 % και 42 % των ατόμων που έλαβαν δόσεις sildenafil των 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως) έδειξαν βελτίωση κατά τουλάχιστον μία λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ στην εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (7 %). Οι αντίστοιχες αναλογίες πιθανοτήτων ήταν 2,92 ( $p=0,0087$ ), 4,32 ( $p=0,0004$ ) και 5,75 ( $p<0,0001$ ).

#### Μακροχρόνια δεδομένα επιβίωσης σε μη προθεραπευμένο (naïve) πληθυσμό

Ασθενείς που εισήχθησαν στη βασική μελέτη ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής σήμανσης. Στα 3 έτη το 87 % των ασθενών ελάμβαναν δόση των 80 mg TID. Συνολικά 207 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio στην κύρια μελέτη, και η μακροχρόνια κατάσταση επιβίωσης τους αξιολογήθηκε για τουλάχιστον 3 έτη. Σε αυτό τον πληθυσμό, οι εκτιμήσεις επιβίωσης Kaplan-Meier των 1, 2 και 3 ετών ήταν 96 %, 91 % και 82 %, αντίστοιχα. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με λειτουργική κατηγορία II κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας τα έτη 1, 2 και 3 ήταν 99 %, 91 %, και 84 %, αντίστοιχα, και για ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 94 %, 90 %, και 81 %, αντίστοιχα.

#### Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με eproprostenoI)

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 267 ασθενείς με ΠΑΥ, οι οποίοι ήταν σταθεροποιημένοι σε θεραπεία με ενδοφλέβια eproprostenoI. Στους ασθενείς με ΠΑΥ συμπεριλαμβάνονταν εκείνοι με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση ΠΑΥ (212/267, 79 %) και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού (55/267, 21 %). Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην λειτουργική κατηγορία II (68/267, 26 %) ή III (175/267, 66 %). Λιγότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην κατηγορία I (3/267, 1 %) ή IV (16/267, 6 %) κατά την έναρξη. Για κάποιους ασθενείς (5/267, 2 %), η Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν άγνωστη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ή το sildenafil (σε καθορισμένη τιτλοποίηση που ξεκινούσε από τα 20 mg έως τα 40 mg και στη συνέχεια στα 80 mg, τρεις φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς), κατά τη χρήση τους σε συνδυασμό με ενδοφλέβια eproprostenoI.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη κατά την 16<sup>η</sup> εβδομάδα σε δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών. Υπήρξε ένα στατιστικά σημαντικό όφελος του sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών. Μία μέση, διορθωμένη αύξηση, ως προς το εικονικό φάρμακο σε απόσταση βαδίσματος 26 μέτρων παρατηρήθηκε υπέρ του sildenafil (95 % CI: 10,8, 41,2) ( $p = 0,0009$ ). Για ασθενείς με απόσταση βαδίσματος κατά την έναρξη  $\geq 325$  μέτρα, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 38,4 μέτρα υπέρ του sildenafil, ενώ για ασθενείς με απόσταση βαδίσματος κατά την έναρξη  $< 325$  μέτρα, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 2,3 μέτρα υπέρ του εικονικού φαρμάκου. Για ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΑΥ, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 31,1 μέτρα σε σύγκριση με 7,7 μέτρα για ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Η διαφορά στα αποτελέσματα ανάμεσα στις τυχαιοποιημένες υποομάδες μπορεί να έχουν προκύψει συμπτωματικά λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος.

Ασθενείς που λάμβαναν sildenafil πέτυχαν μία στατιστικά σημαντική μείωση στη μέση Πνευμονική Αρτηριακή Πίεση (mPAP) συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία μέση διορθωμένη, ως προς το εικονικό φάρμακο, επίδραση της θεραπείας των -3,9 mmHg παρατηρήθηκε υπέρ του sildenafil (95 % CI: -5,7, -2,1) ( $p = 0,00003$ ). Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την κλινική επιδείνωση, ο οποίος καθορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το πρώτο περιστατικό κλινικής επιδείνωσης (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα, έναρξη θεραπείας με βοσεντάνη ή κλινική επιδείνωση η οποία απαιτούσε τροποποίηση της θεραπείας με eproprostenoI). Η θεραπεία με sildenafil επιβράδυνε σημαντικά τον χρόνο έως την κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0,0074$ ). 23 ασθενείς βίωσαν περιστατικά κλινικής επιδείνωσης στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (17,6 %), συγκριτικά με 8 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με sildenafil (6,0 %).

#### Μακροχρόνια Δεδομένα Επιβίωσης στην μελέτη με προϋπάρχουσα eproprostenoI

Ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη συμπληρωματικής θεραπείας με eroprostenol ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής σήμανσης. Στα 3 έτη το 68 % των ασθενών ελάμβαναν δόση των 80 mg τρεις φορές ημερησίως (TID). Συνολικά 134 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Revatio στην κύρια μελέτη, και η μακροχρόνια κατάσταση επιβίωσής τους αξιολογήθηκε για τουλάχιστον 3 έτη. Σε αυτό τον πληθυσμό, οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την επιβίωση στα 1, 2 και 3 έτη ήταν 92 %, 81 % και 74 %, αντίστοιχα.

#### Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βοσεντάνη)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 103 κλινικά σταθερούς ασθενείς με ΠΑΥ (WHO FC II και III) που βρίσκονταν σε θεραπεία με βοσεντάνη για ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα τριών μηνών. Στους ασθενείς με ΠΑΥ περιλαμβάνονταν αυτοί με πρωτοπαθή ΠΑΥ και αυτοί με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ή στο sildenafil (20 mg τρεις φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με βοσεντάνη (62,5-125 mg δύο φορές την ημέρα). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη 6MWD κατά την Εβδομάδα 12. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη διάμεση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη 6MWD που παρατηρείται μεταξύ του sildenafil (20 mg τρεις φορές την ημέρα) και του εικονικού φαρμάκου (13,62 μέτρα (95% CI: -3,89 με 31,12) και 14,08 μέτρα (95% CI: -1,78 με 29,95), αντίστοιχα).

Διαφορές στη 6MWD παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθή ΠΑΥ και αυτών με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Για τους ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΑΥ (67 ασθενείς), οι διάμεσες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη ήταν 26,39 μέτρα (95% CI: 10,70 με 42,08) και 11,84 μέτρα (95% CI: -8,83 με 32,52) για τις ομάδες του sildenafil και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Ωστόσο, για τους ασθενείς με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού (36 ασθενείς) οι διάμεσες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη ήταν -18,32 μέτρα (95% CI: -65,66 με 29,02) και 17,50 μέτρα (95% CI: -9,41 με 44,41) για τις ομάδες του sildenafil και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (sildenafil με βοσεντάνη έναντι βοσεντάνης μόνο) και συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του sildenafil όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

#### Επιδράσεις στη θνησιμότητα σε ενήλικες με ΠΑΥ

Μια μελέτη για τη διερεύνηση των επιδράσεων των διαφόρων επιπέδων δόσης του sildenafil στη θνησιμότητα στους ενήλικες με ΠΑΥ διενεργήθηκε μετά την παρατήρηση υψηλότερου κινδύνου θνησιμότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση sildenafil TID, με βάση το σωματικό βάρος, σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν χαμηλότερη δόση στη μακροχρόνια επέκταση της παιδιατρικής κλινικής δοκιμής (βλ. παρακάτω Παιδιατρικός πληθυσμός – Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – Μακροχρόνια δεδομένα επέκτασης).

Η μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων σε 385 ενήλικες με ΠΑΥ. Οι ασθενείς εκχωρήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1:1 σε μία από τρεις ομάδες δοσολογίας [5 mg TID (4 φορές μικρότερη από τη συνιστώμενη δόση), 20 mg TID (συνιστώμενη δόση) και 80 mg TID (4 φορές τη συνιστώμενη δόση)]. Συνολικά, η πλειονότητα των ασθενών δεν είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΠΑΥ (83,4%). Για τους περισσότερους ασθενείς, η αιτιολογία της ΠΑΥ ήταν ιδιοπαθής (71,7%). Η συνηθέστερη Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν η Κατηγορία III (57,7% των ασθενών). Και οι τρεις ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισορροπημένες αναφορικά με τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία του ιστορικού διαστρωμάτωσης της θεραπείας της ΠΑΥ και της

αιτιολογίας της ΠΑΥ, καθώς και με την κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τις Λειτουργικές Κατηγορίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 26,4% (n=34) για τη δόση 5 mg TID, 19,5% (n=25) για τη δόση 20 mg TID και 14,8% (n=19) με τη δόση 80 mg TID.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

Συνολικά 234 ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών έλαβαν μέρος σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων κλιμακούμενης δοσολογίας. Οι ασθενείς (38 % άρρενες και 62 % θήλεα) είχαν βάρος σώματος  $\geq 8$  kg και έπασχαν από πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση [33 %], ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση εξαιτίας συγγενούς καρδιοπάθειας [διαφυγή της συστηματικής-προς-την πνευμονική κυκλοφορία 37 %, χειρουργική επιδιόρθωση 30 %]. Σε αυτήν τη μελέτη, 63 από τους 234 ασθενείς (27 %) ήταν  $< 7$  ετών (χαμηλή δόση sildenafil = 2, μεσαία δόση = 17, υψηλή δόση = 28, εικονικό φάρμακο = 16) και 171 από τους 234 (73 %) ήταν 7 ετών ή μεγαλύτεροι (χαμηλή δόση sildenafil = 40, μεσαία δόση = 38, υψηλή δόση = 49, εικονικό φάρμακο = 44). Οι περισσότεροι ασθενείς ανήκαν στην Λειτουργική Κατηγορία I σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (75/234, 32 %) ή II (120/234, 51 %) κατά την έναρξη της μελέτης. Λιγότεροι ασθενείς ανήκαν στην Κατηγορία III (35/234, 15 %) ή IV (1/234, 0, 4 %). Για λίγους ασθενείς η Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν άγνωστη.

Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει ξανά ειδική θεραπεία για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και η χρήση προστακυκλίνης ή αναλόγων προστακυκλίνης και ανταγωνιστών υποδοχέων ενδοθηλίνης δεν επιτράπηκε στη μελέτη, ούτε και η χρήση συμπληρωμάτων αργινίνης, νιτρώδη, άλφα αποκλειστές και ισχυροί αναστολείς CYP450 3A4.

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας χρόνιας θεραπείας 16 εβδομάδων με από του στόματος χορηγούμενο sildenafil σε παιδιατρικούς ασθενείς στη βελτίωση ικανότητας για άσκηση όπως αυτή υπολογίζεται από την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET) σε ασθενείς που ήταν αναπτυξιακά ικανοί να εκτελέσουν το τεστ (n = 115). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριελάμβαναν αιμοδυναμική παρακολούθηση, αξιολόγηση συμπτωμάτων, Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μεταβολές στην υποκείμενη αγωγή και μετρήσεις της ποιότητας ζωής.

Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε μια από τις τρεις ομάδες θεραπείας του sildenafil, με σχήματα θεραπείας χαμηλής (10 mg), μεσαίας (10-40 mg) ή υψηλής (20-80 mg) δόσης Revatio, χορηγούμενη τρεις φορές ημερησίως ή στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι συγκεκριμένες δόσεις που χορηγούνταν σε κάθε ομάδα εξαρτώνταν από το βάρος σώματος (βλ. παράγραφο 4.8). Η αναλογία ασθενών που ελάμβαναν υποστηρικτική αγωγή κατά την έναρξη της μελέτης (αντιπηκτικά, διγοξίνη, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, διουρητικά και/ή οξυγόνο) ήταν παραπλήσια στη συνδυασμένη ομάδα θεραπείας με sildenafil (47,7 %) και στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (41,7 %).

Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο ήταν η διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο, ποσοστιαία μεταβολή στη μέγιστη τιμή του όγκου  $O_2$  από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16, η οποία αξιολογήθηκε με την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET) στις συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας (Πίνακας 2). 106 από τους 234 (45 %) ήταν συνολικά οι ασθενείς οι οποίοι ήταν αξιολογήσιμοι στην Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET), οι οποίοι αποτελούνταν από τα παιδιά που ήταν  $\geq 7$  ετών και που ήταν αναπτυξιακά ικανά να εκτελέσουν το τεστ. Παιδιά  $< 7$  ετών

(συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας sildenafil = 47, εικονικού φαρμάκου = 16) μπορούσαν να αξιολογηθούν μόνο για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης. Οι τιμές της μέσης μέγιστης τιμής του οξυγόνου που αναλώνονταν ( $\text{VO}_2$ ), κατά την έναρξη της μελέτης ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων θεραπείας με sildenafil (17,37 έως 18,03 ml/kg/min), και ελαφρώς υψηλότερες για την ομάδα θεραπείας του εικονικού φαρμάκου (20,02 ml/kg/min). Τα αποτελέσματα από την κύρια ανάλυση (συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας έναντι εικονικού φαρμάκου) δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ( $p = 0,056$ ) (βλ. Πίνακα 2). Η εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ της μεσαίας δόσης sildenafil και του εικονικού φαρμάκου ήταν 11,33 % (95 % CI: 1,72 με 20,94) (βλ. Πίνακα 2).

**Πίνακας 2: Διορθωμένη ως προς το Εικονικό Φάρμακο % Μεταβολή στη Μέγιστη Τιμή Όγκου  $\text{O}_2$  (peak  $\text{VO}_2$ ) από την Έναρξη της Μελέτης ανά Ομάδα Ενεργούς Θεραπείας**

| Ομάδα θεραπείας                       | Εκτιμώμενη διαφορά      | 95 % διάστημα εμπιστοσύνης |
|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Χαμηλή δόση (n=24)                    | 3,81                    | -6,11, 13,73               |
| Μεσαία δόση (n=26)                    | 11,33                   | 1,72, 20,94                |
| Υψηλή δόση (n=27)                     | 7,98                    | -1,64, 17,60               |
| Συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας (n=77) | 7,71<br>( $p = 0,056$ ) | -0,19, 15,60               |

*n=29 για την ομάδα εικονικού φαρμάκου*

*Οι εκτιμήσεις βασιστήκαν σε ANCOVA ανάλυση με προσαρμογές για τις συμμεταβλητές μέγιστη τιμή όγκου  $\text{O}_2$  κατά την έναρξη της μελέτης, αιτιολογία και ομάδα βάρους*

Βελτιώσεις σχετιζόμενες με τη δοσολογία παρατηρήθηκαν με τον δείκτη πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVRI) και την μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP). Και οι δύο ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil έδειξαν μειώσεις στη PVRI κατά 18 % (95 %CI: 2 % με 32 %) και 27 % (95 %CI: 14 % με 39 %), αντίστοιχα, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ενώ η ομάδα χαμηλής δόσης δεν έδειξε σημαντικές διαφορές από την ομάδα εικονικού φαρμάκου (διαφορά 2 %). Οι ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil έδειξαν μεταβολές στην mPAP από την έναρξη της μελέτης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο της τάξεως -3,5 mmHg (95 %CI: -8,9, 1,9) και -7,3 mmHg (95 %CI: -12,4, -2,1), αντίστοιχα ενώ η ομάδα χαμηλής δόσης έδειξε μικρή διαφορά από το εικονικό φάρμακο (διαφορά 1,6 mmHg). Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στον καρδιακό δείκτη και στις τρεις ομάδες sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, της τάξεως 10 %, 4 % και 15 % για τις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα.

Εκδηλώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στη λειτουργική κατηγορία μόνο στους ασθενείς της υψηλής δόσης sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η αναλογία πιθανοτήτων για τις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν 0,6 (95 % CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % CI: 0,75, 6,69) και 4,52 (95 % CI: 1,56, 13,10), αντίστοιχα.

#### Μακροχρόνια δεδομένα επέκτασης

Από τους 234 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στη βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι 220 ασθενείς εισήχθησαν στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι ασθενείς που κατά τη βραχυχρόνια μελέτη βρίσκονταν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, επανακατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε θεραπεία με sildenafil. Οι ασθενείς με βάρος σώματος  $\leq 20$  kg εισήλθαν στις ομάδες μεσαίας ή υψηλής δόσης (1:1), ενώ οι ασθενείς με βάρος σώματος  $> 20$  kg εισήλθαν στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας ή υψηλής δόσης (1:1:1). Από το σύνολο των 229 ασθενών που έλαβαν sildenafil, υπήρχαν 55, 74 και 100 ασθενείς στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα. Κατά τη

βραχυχρόνια και τη μακροχρόνια μελέτη, η συνολική διάρκεια της θεραπείας από την έναρξη του διπλά τυφλού μέρους της μελέτης για μεμονωμένους ασθενείς κυμαινόταν από 3 έως 3129 ημέρες. Κατά ομάδα θεραπείας του sildenafil, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με sildenafil ήταν 1696 ημέρες (μη περιλαμβάνοντας τους 5 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στο διπλά τυφλό μέρος της μελέτης και δεν έλαβαν θεραπεία κατά τη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης).

Η εκτίμηση επιβίωσης Kaplan-Meier στα 3 χρόνια σε ασθενείς με βάρος > 20 kg κατά την έναρξη ήταν 94 %, 93 % και 85 % για τους ασθενείς στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα. Για ασθενείς με βάρος ≤ 20 kg κατά την έναρξη, η εκτίμηση επιβίωσης ήταν 94 % και 93 % για τους ασθενείς στις ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Κατά τη διάρκεια διεξαγωγή της μελέτης, αναφέρθηκαν συνολικά 42 θάνατοι, είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας είτε κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης. Οι 37 θάνατοι συνέβησαν πριν από την απόφαση που ελήφθη από την Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (Data Monitoring Committee) για μείωση της δοσολογίας ασθενών, με βάση την παρατηρηθείσα ανισορροπία στη θνησιμότητα με τις αυξανόμενες δόσεις του sildenafil. Μεταξύ αυτών των 37 θανάτων, ο αριθμός (%) των θανάτων ήταν 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), και 22/100 (22%) στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil, αντίστοιχα. Επιπλέον 5 θάνατοι αναφέρθηκαν μεταγενέστερα. Οι αιτίες των θανάτων σχετίζονταν με την ΠΑΥ. Δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μετά από ένα έτος από την έναρξη της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης αξιολογήθηκε η μέγιστη τιμή του όγκου O<sub>2</sub> (peak VO<sub>2</sub>). Από τους ασθενείς που ελάμβαναν sildenafil και ήταν αναπτυξιακά ικανοί να εκτελέσουν την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET), 59/114 ασθενείς (52 %) δεν έδειξαν καμία επιδείνωση στην μέγιστη τιμή του όγκου O<sub>2</sub> από την έναρξη της χορήγησης του sildenafil. Παρομοίως, 191 από τους 229 ασθενείς (83 %) που είχαν λάβει sildenafil είχαν είτε διατηρήσει είτε βελτιώσει την Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, στην αξιολόγηση μετά από 1 έτος.

#### *Εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού*

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, δύο σκελών, παράλληλων ομάδων και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 59 νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN), ή με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια του νεογνού (hypoxic respiratory failure, HRF) και σε κίνδυνο για PPHN με δείκτη οξυγόνωσης (oxygenation index, OI) >15 και <60. Ο πρωτεύων στόχος ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil όταν προστίθεται στη θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (inhaled nitric oxide, iNO) σε σύγκριση με το iNO ως μονοθεραπεία.

Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν το ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας, που ορίζεται ως ανάγκη για επιπρόσθετη θεραπεία στοχεύοντας την PPHN, ανάγκη για εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης, ή θάνατος κατά τη διάρκεια της μελέτης, και ο χρόνος θεραπείας με iNO μετά την έναρξη του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου της μελέτης χωρίς αποτυχία θεραπείας. Η διαφορά στα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (27,6% και 20% στην ομάδα με iNO + του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil και στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα). Για τους ασθενείς χωρίς αποτυχία θεραπείας, ο μέσος χρόνος θεραπείας με iNO μετά την έναρξη του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου της μελέτης ήταν ο ίδιος, περίπου 4,1 μέρες, και για τις 2 ομάδες θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 22 (75,9%) και 7 (24,1%) άτομα στην ομάδα με iNO συν του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil, αντίστοιχα, και σε 19 (63,3%) και 2 (6,7%) άτομα στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ήταν η υπόταση (8 [27,6%] άτομα), η υποκαλιαμία (7 [24,1%] άτομα), η αναιμία και το σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου (4 [13,8%] άτομα η καθεμία) και η βραδυκαρδία (3 [10,3%] άτομα) στην ομάδα με iNO + του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil, και ο πνευμοθώρακας (4 [13,3%] άτομα), η αναιμία, το οίδημα, η υπερχολερυθριναιμία, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, και η υπόταση (3 [10,0%] άτομα η καθεμία) στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Το sildenafil απορροφάται ταχέως. Οι μέγιστες παρατηρούμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 30 με 120 λεπτά (διάμεσος χρόνος 60 λεπτά) με χορήγηση από του στόματος, σε κατάσταση νηστείας. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα, μετά από χορήγηση από του στόματος, είναι 41 % (εύρος 25-63 %). Μετά από χορήγηση sildenafil από του στόματος τρεις φορές την ημέρα, η AUC και η  $C_{max}$  αυξάνουν ανάλογα με τη δόση στο φάσμα των 20-40 mg. Μετά την χορήγηση από του στόματος δόσεων 80 mg τρεις φορές την ημέρα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων του sildenafil στο πλάσμα απ' ότι θα αναλογούσε στη δόση. Στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil στη δόση 80 mg τρεις φορές ημερησίως ήταν κατά μέσο όρο 43 % (90 % CI: 27 %-60 %) υψηλότερη συγκριτικά με τις χαμηλότερες δόσεις.

Όταν το sildenafil λαμβάνεται με τροφή, ο ρυθμός της απορρόφησης μειώνεται με μέση καθυστέρηση στο  $T_{max}$  ίση με 60 λεπτά και μέση μείωση της  $C_{max}$  κατά 29 %, ωστόσο ο βαθμός απορρόφησης δεν επηρεάστηκε σημαντικά (η AUC μειώθηκε κατά 11 %).

### Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) του sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 105 l, γεγονός που φανερώνει την κατανομή του στους ιστούς. Μετά από δόσεις 20 mg τρεις φορές την ημέρα από του στόματος, η μέση μέγιστη συνολική συγκέντρωση του sildenafil στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 113 ng/ml. Το sildenafil και ο κύριος N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης του στην κυκλοφορία, δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 96 %. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τις συνολικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου.

### Βιομετασχηματισμός

Το sildenafil υποβάλλεται σε κάθαρση κυρίως μέσω των ισοενζύμων των ηπατικών μικροσωμάτων CYP3A4 (κύρια οδός) και CYP2C9 (δευτερεύουσα οδός). Ο κύριος μεταβολίτης του sildenafil στη κυκλοφορία προέρχεται από την N-απομεθυλίωσή του. Ο μεταβολίτης αυτός έχει εκλεκτικότητα ως προς τις φωσφοδιεστεράσες ανάλογη αυτής του sildenafil και παρουσιάζει περίπου 50 % δραστηριότητα, *in vitro*, ως προς την PDE5, σε σχέση με το μητρικό φάρμακο. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω, με τελικό χρόνο ημιζωής 4 ώρες περίπου. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι συγκεντρώσεις του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περίπου το 72 % εκείνων του sildenafil μετά την χορήγηση 20 mg τρεις φορές την ημέρα (που αποτελεί συμβολή κατά 36 % στις φαρμακολογικές επιδράσεις του sildenafil). Η επακόλουθη επίδραση στην αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστή.

### Αποβολή

Η συνολική κάθαρση του sildenafil από τον οργανισμό είναι 4 l/ώρα με επακόλουθο τελικό χρόνο ημιζωής 3-5 ώρες. Μετά είτε την από του στόματος είτε την ενδοφλέβια χορήγηση, το sildenafil

αποβάλλεται με τη μορφή μεταβολιτών κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 80 % της δόσης που χορηγήθηκε από το στόματος) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (περίπου το 13 % της δόσης που χορηγήθηκε από το στόματος).

#### Φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ειδικές ομάδες ασθενών

##### Ηλικιωμένοι

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (65 ετών και άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση του sildenafil, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 90 % περίπου υψηλότερων συγκεντρώσεων του sildenafil και του ενεργού N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη του στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνες που εμφανίζονται σε νεότερους υγιείς εθελοντές (18-45 ετών). Λόγω διαφορών στο βαθμό δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος που οφείλονται στην ηλικία, η αντίστοιχη αύξηση στη συγκέντρωση του ελεύθερου sildenafil στο πλάσμα ήταν περίπου 40 %.

##### Νεφρική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης = 30-80 ml/min), η φαρμακοκινητική του sildenafil δεν μεταβλήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης των 50 mg. Σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η κάθαρση του sildenafil ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα την μέση αύξηση των AUC και  $C_{max}$  κατά 100 % και 88 %, αντίστοιχα, σε σύγκριση με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική δυσλειτουργία. Επιπλέον, οι τιμές AUC και  $C_{max}$  για τον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά κατά 200 % και 79 %, αντίστοιχα, σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

##### Ηπατική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος (Τάξεις Child-Pugh A και B), η κάθαρση του sildenafil ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα τη μέση αύξηση των AUC (85 %) και  $C_{max}$  (47 %), σε σύγκριση με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Επιπλέον, οι τιμές AUC και  $C_{max}$  για τον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά κατά 154 % και 87 % αντιστοίχως σε κίρρωτικούς ασθενείς, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί.

##### Φαρμακοκινητική του πληθυσμού

Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι μέσες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 20–50 % υψηλότερες έναντι του ερευνηθέντος εύρους δόσεων των 20–80 mg τρεις φορές την ημέρα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκε διπλασιασμός της  $C_{min}$  σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Από τα δύο ευρήματα προκύπτει χαμηλότερη κάθαρση και/ή υψηλότερη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Από την ανάλυση του φαρμακοκινητικού προφίλ του sildenafil σε ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες, το βάρος του σώματος έδειξε ότι είναι ένας καλός τρόπος πρόβλεψης της έκθεσης του φαρμάκου στα παιδιά. Οι συγκεντρώσεις του sildenafil στο πλάσμα υπολογίζεται ότι έχουν χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται ανάμεσα σε 4,2 σε 4,4 ώρες, σε βάρος σώματος από 10 έως 70 kg και δεν έδειξαν κάποιες διαφορές που θα παρουσιάζονταν ως κλινικά σημαντικές. Η  $C_{max}$  μετά από μια εφάπαξ δόση sildenafil 20 mg που χορηγήθηκε από του στόματος υπολογίστηκε στα 49, 104 και 165 ng/ml για ασθενείς με βάρος 70, 20 και 10 kg, αντίστοιχα. Η  $C_{max}$  μετά από μια εφάπαξ δόση sildenafil 10 mg που χορηγήθηκε από του στόματος υπολογίστηκε στα 24, 53 και 85 ng/ml για ασθενείς με βάρος 70, 20 και 10 kg, αντίστοιχα. Η  $T_{max}$  υπολογίστηκε σε περίπου 1 ώρα και ήταν σχεδόν ανεξάρτητη από το βάρος σώματος.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγή και ανάπτυξης.

Στα νεογνά αρουραίων, τα οποία έλαβαν πριν και μετά τη γέννηση 60 mg/kg sildenafil (έκθεση κατά περίπου 50 φορές μεγαλύτερη από την υπολογιζόμενη ανθρώπινη έκθεση στη δοσολογία 20 mg τρεις φορές ημερησίως), παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός νεογνών ανά εγκυμοσύνη, μειωμένο βάρος νεογνού την πρώτη ημέρα και μειωμένη επιβίωση τεσσάρων ημερών. Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε εκθέσεις που κρίνονται επαρκώς μεγαλύτερες από τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο, δείχνοντας μικρή σημασία ως προς την κλινική χρήση.

Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες, με πιθανή σημασία σε κλινική χρήση, σε ζώα μετά από έκθεση σε επίπεδα κλινικά σχετιζόμενα, οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν επίσης σε κλινικές μελέτες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα:

Σορβιτόλη (E420)

Κιτρικό οξύ άνυδρο

Σουκραλόζη

Νάτριο κιτρικό (E331)

Ξανθάνης κόμμι

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Νάτριο βενζοϊκό (E211)

Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο

Γεύση σταφυλιού:

Μαλτοδεξτρίνη

Σταφυλιού χυμός, συμπυκνωμένος

Κόμμι ακακίας

Ανανά χυμός, συμπυκνωμένος

Κιτρικό οξύ άνυδρο

Φυσικό βελτιωτικό γεύσης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση, το πόσιμο εναιώρημα είναι σταθερό για 30 ημέρες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

### Κόνις

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### Πόσιμο εναιώρημα

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C ή στο ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Μία φαιοκίτρινη γυάλινη φιάλη των 125 ml (με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο) περιέχει 32,27 g κόνεως για πόσιμο εναιώρημα.

Μετά την ανασύσταση η φιάλη περιέχει 112 ml ποσίου εναιωρήματος, εκ των οποίων τα 90 ml προορίζονται για δοσολογία και χορήγηση.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη

Κάθε συσκευασία περιέχει επίσης ένα δοσιμετρικό κύπελλο από πολυπροπυλένιο (με διαβάθμιση για τα 30 ml), μια δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος (3 ml) από πολυπροπυλένιο με έμβολο από HDPE και έναν προσαρμογέα φιάλης εφαρμοζόμενο με πίεση από LDPE.

## **6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί**

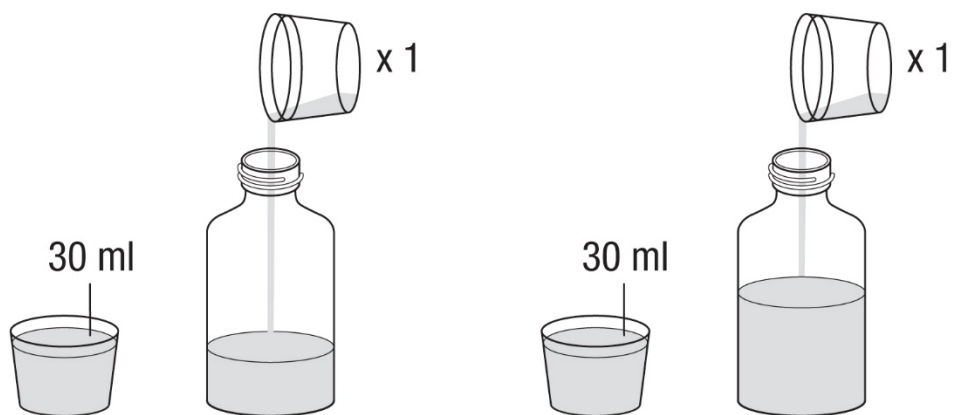
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Συνιστάται η ανασύσταση του Revatio πόσιμου εναιωρήματος να γίνει από φαρμακοποιό πριν την χορήγησή του στον ασθενή.

### Οδηγίες για την ανασύσταση

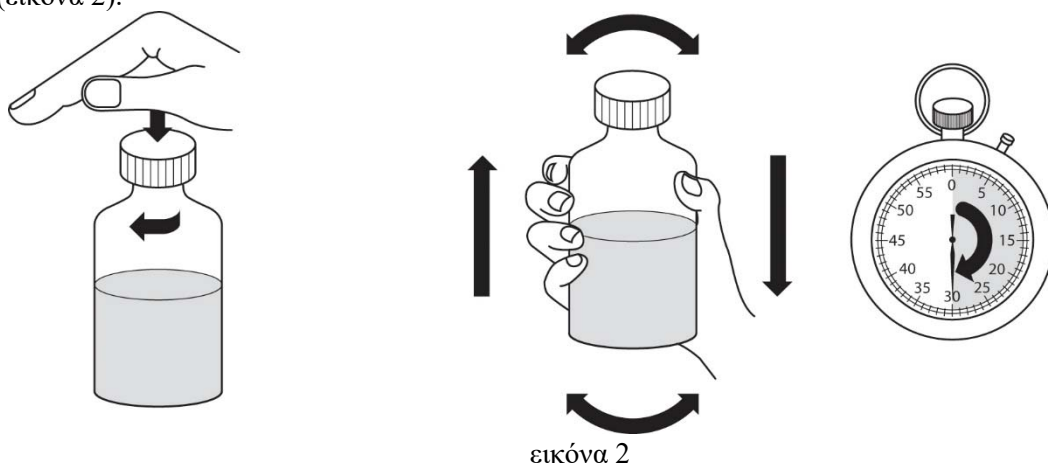
**Σημείωση:** Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί συνολικός όγκος 90 ml (3 x 30 ml) ύδατος για την ανασύσταση των περιεχομένων της φιάλης, ανεξάρτητα από τη δόση που θα ληφθεί.

1. Χτυπήστε ελαφρά τη φιάλη για να απελευθερωθεί η κόνις.
2. Αφαιρέστε το πώμα.
3. Μετρήστε 30 ml ύδατος γεμίζοντας το δοσιμετρικό κύπελλο (περιέχεται στο κουτί) μέχρι τη διαβάθμιση και μετά προσθέστε το ύδωρ στη φιάλη. Χρησιμοποιώντας το κύπελλο μετρήστε ακόμα 30 ml ύδατος και προσθέστε τα στη φιάλη (εικόνα 1).



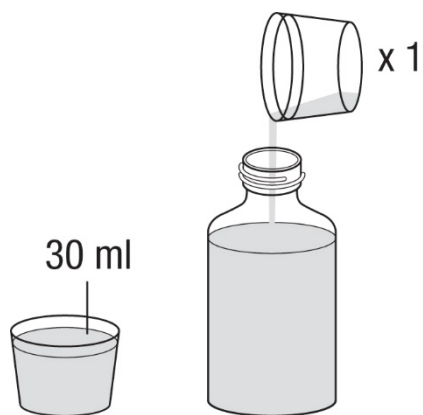
εικόνα 1

4. Επανατοποθετήστε το πώμα και ανακινήστε τη φιάλη έντονα για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα (εικόνα 2).



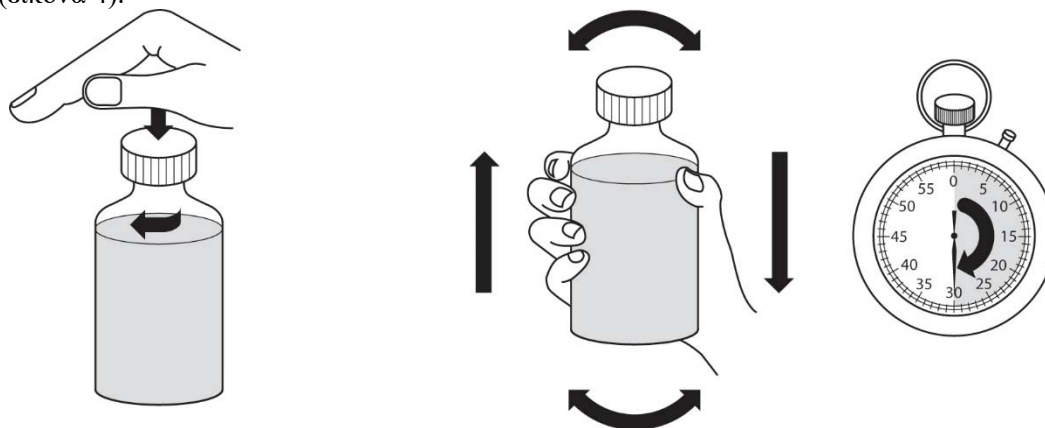
εικόνα 2

5. Αφαιρέστε το πώμα.  
6. Χρησιμοποιώντας το κύπελλο μετρήστε ακόμα 30 ml ύδατος και προσθέστε τα στη φιάλη. Πρέπει να προσθέτετε πάντα συνολικό όγκο 90 ml (3 x 30 ml) ύδατος, ανεξάρτητα από τη δόση που λαμβάνετε (εικόνα 3).



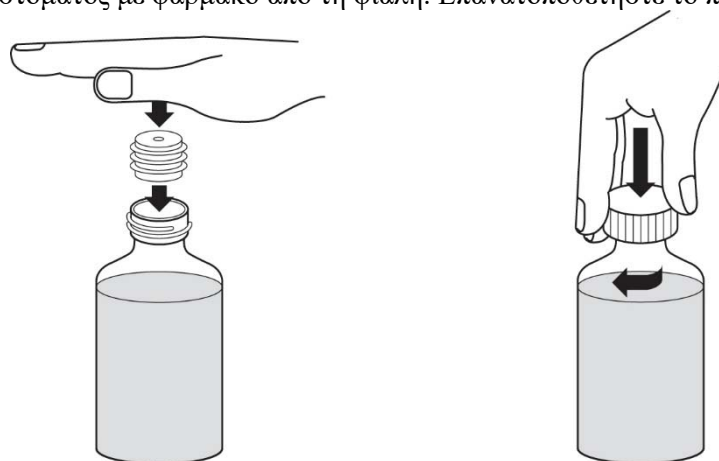
εικόνα 3

7. Επανατοποθετήστε το πώμα και ανακινήστε τη φιάλη έντονα για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα (εικόνα 4).



εικόνα 4

8. Αφαιρέστε το πώμα.  
9. Πιέστε τον προσαρμογέα στον λαιμό της φιάλης (όπως φαίνεται στην εικόνα 5 παρακάτω). Ο προσαρμογέας παρέχεται έτσι ώστε να μπορείτε να γεμίσετε την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος με φάρμακο από τη φιάλη. Επανατοποθετήστε το πώμα στη φιάλη.

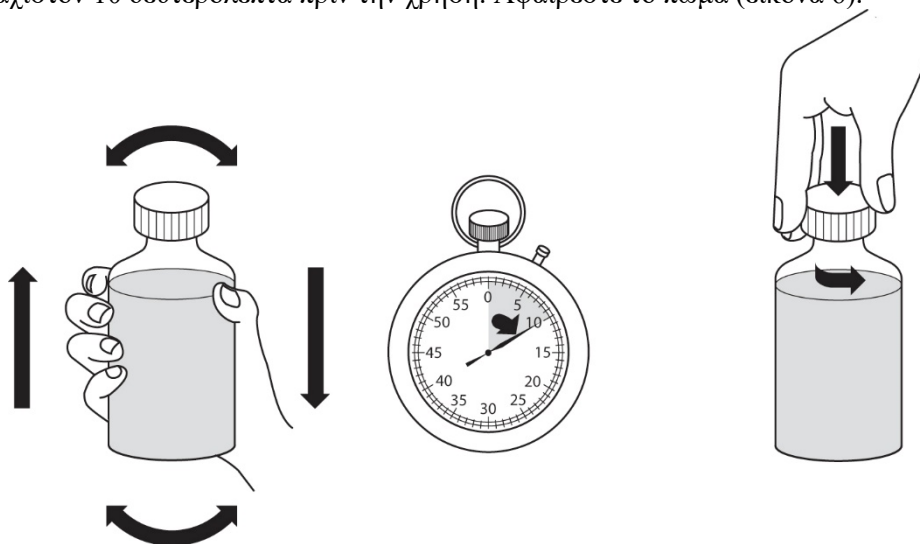


εικόνα 5

10. Μετά την ανασύσταση, η κόνις παρέχει ένα λευκό πόσιμο εναιώρημα με γεύση σταφυλιού. Γράψτε την ημερομηνία λήξης του ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος στην ετικέτα της φιάλης (η ημερομηνία λήξης του ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος είναι 30 ημέρες από την ημερομηνία ανασύστασης). Τυχόν αχρησιμοποίητο υπόλειμμα πόσιμου εναιωρήματος πρέπει να απορρίπτεται ή να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό μετά από αυτή την ημερομηνία.

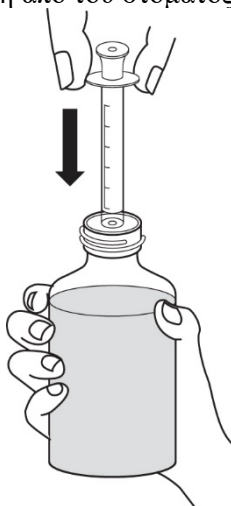
### Οδηγίες χρήσης

1. Ανακινήστε την κλειστή φιάλη του ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος έντονα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα πριν την χρήση. Αφαιρέστε το πώμα (εικόνα 6).



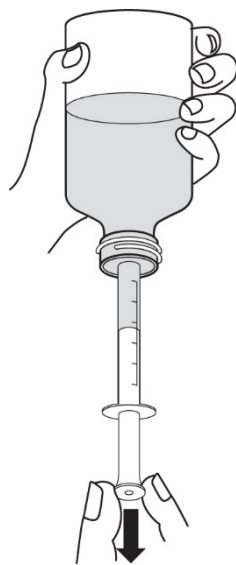
εικόνα 6

2. Ενώ η φιάλη είναι σε κατακόρυφη θέση, πάνω σε επίπεδη επιφάνεια, εισάγετε το ρύγχος της δοσιμετρικής σύριγγας για χορήγηση από του στόματος στον προσαρμογέα (εικόνα 7).



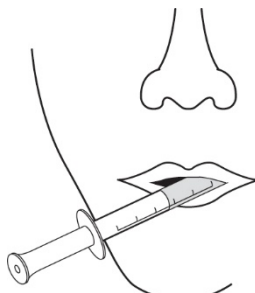
εικόνα 7

3. Αναποδογυρίστε τη φιάλη, ενώ κρατάτε την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος στη θέση της. Τραβήξτε αργά, προς τα πίσω, το έμβολο της δοσιμετρικής σύριγγας για χορήγηση από στόματος στη διαβάθμιση που αντιστοιχεί στην δόση για εσάς (αφαίρεση 1 ml παρέχει δόση των 10 mg, αφαίρεση 2 ml παρέχει δόση των 20 mg). Για να μετρήσετε την δόση με ακρίβεια, η πάνω άκρη του εμβόλου, πρέπει να ευθυγραμμίζεται με την κατάλληλη διαβάθμιση της δοσιμετρικής σύριγγας για χορήγηση από στόματος (εικόνα 8).



εικόνα 8

4. Εάν βλέπετε μεγάλες φυσαλίδες, πιέστε το έμβολο αργά προς τα μέσα στη σύριγγα. Αυτό θα οδηγήσει το φάρμακο πάλι μέσα στη φιάλη. Επαναλάβετε το βήμα 3 ξανά.
5. Γυρίστε τη φιάλη σε όρθια θέση, ενώ η δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος παραμένει στην θέση της. Αφαιρέστε από τη φιάλη την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος.
6. Τοποθετήστε το ρύγχος της δοσιμετρικής σύριγγας στο στόμα. Κατευθύνετε το ρύγχος της δοσιμετρικής σύριγγας για χορήγηση από στόματος με κατεύθυνση προς το εσωτερικό του μάγουλου. Πιέστε ΑΡΓΑ προς τα μέσα το έμβολο της δοσιμετρικής σύριγγας για χορήγηση από στόματος. Μην εκτοξεύσετε το φάρμακο γρήγορα. Εάν το φάρμακο πρόκειται να χορηγηθεί σε παιδί, βεβαιωθείτε πρώτα ότι το παιδί βρίσκεται σε καθιστή θέση ή ότι κρατείται σε όρθια θέση πριν χορηγήσετε το φάρμακο (εικόνα 9).



εικόνα 9

7. Επανατοποθετήστε το πώμα στη φιάλη, αφήνοντας τον προσαρμογέα στην θέση του. Πλύνετε την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες.

Καθαρισμός και αποθήκευση της σύριγγας:

1. Η σύριγγα πρέπει να πλένεται μετά από κάθε χρήση. Βγάλτε το έμβολο έξω από την σύριγγα και πλύνετε και τα δύο μέρη με νερό.
2. Στεγνώστε τα δύο μέρη. Πιέστε το έμβολο μέσα στην σύριγγα. Φυλάξτε την σε καθαρό και ασφαλές μέρος, μαζί με το φάρμακο.

Μετά την ανασύσταση, το πόσιμο εναιώρημα θα πρέπει να χορηγείται μόνο με την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος που παρέχεται με κάθε συσκευασία. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερο αναλυτικές οδηγίες για την χρήση.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Κάτω Χώρες

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/318/003

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Οκτωβρίου 2005  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Σεπτεμβρίου 2010

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 0,8 mg/ml ενέσιμο διάλυμα και 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα

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

20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα  
Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Ουγγαρία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμοκοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revatio 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sildenafil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.  
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
300 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Κάτω Χώρες

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Revatio 20 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revatio 20 mg δισκία  
sildenafil

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Upjohn

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revatio 0,8 mg/ml ενέσιμο διάλυμα  
sildenafil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,8 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας). Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 12,5 ml (10 mg sildenafil, ως κιτρικό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει γλυκόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα  
1 φιαλίδιο 10 mg/12,5 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Κάτω Χώρες

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/318/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Revatio 0,8 mg/ml

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revatio 0,8 mg/ml ενέσιμο διάλυμα  
sildenafil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,8 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας). Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 12,5 ml (10 mg sildenafil, ως κιτρικό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει γλυκόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα  
1 φιαλίδιο 10 mg/12,5 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Κάτω Χώρες

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/318/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revatio 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα  
sildenafil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Όταν ανασυσταθεί, μία φιάλη περιέχει 1,12 g sildenafil (ως κιτρικό άλας) με τελικό όγκο 112 ml.  
Κάθε ml του ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 10 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Άλλα συστατικά περιλαμβάνουν сорβιτόλη (E420) και νάτριο βενζοϊκό (E211).  
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα

1 φιάλη

1 προσαρμογέας φιάλης εφαρμοζόμενος με πίεση, 1 δοσιμετρικό κύπελλο και 1 δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ανακινήστε τη φιάλη καλά πριν από τη χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

Οδηγίες ανασύστασης:

Χτυπήστε ελαφρά τη φιάλη για να απελευθερωθεί η κόνις και αφαιρέστε το πώμα.

Προσθέστε **συνολικά** 90 ml νερού (3 x 30 ml) **ακολουθώντας αυστηρά το φύλλο οδηγιών χρήσης** και βεβαιωθείτε ότι ανακινήσατε τη φιάλη έντονα μετά την προσθήκη των 60 ml και των υπολοίπων 30 ml.

Αφαιρέστε ξανά το πώμα, πιέστε τον προσαρμογέα φιάλης στον λαιμό της φιάλης. Σημείωση: Λήγει 30 ημέρες μετά την ανασύσταση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Κόνις: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C ή στο ψυγείο στους 2°C έως 8°C. Μην καταψύχετε. Απορρίψτε τυχόν υπόλειμμα πόσιμου εναιωρήματος 30 ημέρες μετά την ανασύσταση.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Κάτω Χώρες

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/318/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Revatio 10 mg/ml

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN

NN

## **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

### **ΦΙΑΛΗ**

#### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revatio 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα  
sildenafil

#### **2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Όταν ανασυσταθεί, μία φιάλη περιέχει 1,12 g sildenafil (ως κιτρικό άλας) με τελικό όγκο 112 ml.  
Κάθε ml του ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 10 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας).

#### **3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Άλλα συστατικά περιλαμβάνουν сорβιτόλη (E420) και νάτριο βενζοϊκό E(211).  
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

#### **4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα

#### **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ανακινήστε τη φιάλη καλά πριν από τη χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

Οδηγίες ανασύστασης:

Χτυπήστε ελαφρά τη φιάλη για να απελευθερωθεί η κόνις και αφαιρέστε το πάμα.

Προσθέστε **συνολικά** 90 ml νερού (3 x 30 ml) **ακολουθώντας αυστηρά το φύλλο οδηγιών χρήσης** και βεβαιωθείτε ότι ανακινήσατε τη φιάλη έντονα μετά την προσθήκη των 60 ml και των υπολοίπων 30 ml.

Αφαιρέστε ξανά το πάμα, πιέστε τον προσαρμογέα φιάλης στον λαιμό της φιάλης. Σημείωση: Λήγει 30 ημέρες μετά την ανασύσταση.

#### **6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

#### **7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Κόνις: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C ή στο ψυγείο στους 2°C έως 8°C. Μην καταψύχετε. Απορρίψτε τυχόν υπόλειμμα πόσιμου εναιωρήματος 30 ημέρες μετά την ανασύσταση.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Η ΛΟΓΟΤΥΠΟ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Upjohn

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/318/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

### **Revatio 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία sildenafil**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Revatio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Revatio
3. Πώς να πάρετε το Revatio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Revatio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Revatio και ποια είναι η χρήση του**

Το Revatio περιέχει τη δραστική ουσία sildenafil που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων, που ονομάζονται αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5).

Το Revatio μειώνει την αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες καθώς διευρύνει τα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων.

Το Revatio χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική αρτηριακή υπέρταση) σε ενήλικες και παιδιά και εφήβους από 1 έως 17 ετών.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Revatio**

##### **Μην πάρετε το Revatio**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο sildenafil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν νιτρικά ή δότες οξειδίου του αζώτου όπως το νιτρικό αμύλιο. Τα φάρμακα αυτά δίνονται συχνά για ανακούφιση του άλγους στο στήθος (ή στηθάγχης). Το Revatio μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη δράση των φαρμάκων αυτών. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα. Αν δεν είστε βέβαιοι ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- αν παίρνετε ριοσιγουάτη. Αυτό το φάρμακο είναι για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (δηλ., υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες) και χρόνιας θρομβοεμβολικής

πνευμονικής υπέρτασης (δηλ., υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, λόγω θρομβώσεων). Οι αναστολείς PDE5, όπως το Revatio, έχει αποδειχτεί ότι αυξάνουν την υποτασική επίδραση αυτού του φαρμάκου. Εάν λαμβάνετε ριοσιγουάτη ή δεν είστε σίγουρος ενημερώστε τον γιατρό σας.

- αν έχετε πρόσφατα υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή, ή αν έχετε σοβαρό πρόβλημα με το συκώτι σας ή αν έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση (< 90/50 mmHg).
- αν παίρνετε κάποιο φάρμακο για τη θεραπεία μυκητιάσεων όπως κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη ή φάρμακα που περιέχουν ριτοναβίρη (για λοίμωξη HIV).
- αν είχατε ποτέ απώλεια της όρασης εξαιτίας ενός προβλήματος ροής του αίματος προς το οπτικό νεύρο στο μάτι που ονομάζεται μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Revatio εάν:

- η ασθένειά σας οφείλεται σε απόφραξη ή στένωση φλέβας στους πνεύμονες και όχι σε απόφραξη ή στένωση αρτηρίας.
- έχετε σοβαρό πρόβλημα με την καρδιά σας.
- έχετε πρόβλημα στις κοιλίες της καρδιάς σας, οι οποίες είναι οι κοιλότητες που αντλούν αίμα
- έχετε υψηλή πίεση αίματος στα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες.
- έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση στην ανάπαυση.
- χάνετε μεγάλη ποσότητα σωματικών υγρών (αφυδάτωση) που μπορεί να παρουσιαστεί όταν ιδρώνετε πολύ ή δεν πίνετε αρκετά υγρά. Αυτό μπορεί να συμβεί εάν είστε άρρωστος με πυρετό, έμετο, ή διάρροια.
- έχετε μια σπάνια, κληρονομική πάθηση των ματιών (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια).
- έχετε μια διαταραχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος (δρεπανοκυτταρική αναιμία), καρκίνο των κυττάρων του αίματος (λευχαιμία), καρκίνο του μυελού των οστών (πολλαπλό μυέλωμα) ή εάν έχετε οποιαδήποτε ασθένεια ή δυσμορφία στο πέος σας.
- στην τρέχουσα περίοδο έχετε έλκος του στομάχου ή κάποια διαταραχή της πήξης του αίματος (όπως η αιμορροφιλία) ή προβλήματα ρινικής αιμορραγίας.
- παίρνετε φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία.

Κατά τη θεραπεία της ανδρικής στυτικής δυσλειτουργίας, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην όραση, με τη χρήση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, συμπεριλαμβανομένου και του sildenafil, με μη γνωστή συχνότητα: μερική, ξαφνική, προσωρινή ή μόνιμη μείωση ή απώλεια της όρασης στο ένα ή και στα δύο μάτια.

Αν σας συμβεί ξαφνική μείωση ή απώλεια της όρασης, **σταματήστε να παίρνετε Revatio και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Έχει αναφερθεί παρατεταμένη και ορισμένες φορές οδυνηρή στύση σε άνδρες μετά από λήψη του sildenafil. Εάν έχετε στύση, η οποία διαρκεί συνεχόμενα για περισσότερο από 4 ώρες, **σταματήστε να παίρνετε Revatio και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** (βλ. επίσης παράγραφο 4).

*Ειδικές προειδοποιήσεις για ασθενείς με νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα*

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, καθώς πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης.

### **Παιδιά**

Το Revatio δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κάτω του 1 έτους.

## Άλλα φάρμακα και Revatio

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Φάρμακα που περιέχουν νιτρικά ή δότες οξειδίου του αζώτου όπως το νιτρικό αμύλιο. Τα φάρμακα αυτά δίνονται συχνά για ανακούφιση της στηθάγχης ή «πόνου στο στήθος» (βλ. παράγραφο 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Revatio)
- Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν ήδη λαμβάνετε ριοσιγουάτη.
- Θεραπείες για την πνευμονική υπέρταση (π.χ. βοσεντάνη, ιλοπρόστη)
- Φάρμακα που περιέχουν St. John's Wort (φυτικό φαρμακευτικό προϊόν), ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται στην θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων), καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται, μεταξύ άλλων, για την θεραπεία της επιληψίας).
- Φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (για παράδειγμα βαρφαρίνη) αν και δεν είχαν ως αποτέλεσμα κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.
- Φάρμακα που περιέχουν ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων), σακουιναβίρη (για λοίμωξη HIV) ή νεφαζοδόνη (για κατάθλιψη), καθώς πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης σας.
- Άλφα-αναστολείς (π.χ. δοξαζοσίνη), για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή προβλημάτων του προστάτη, καθώς ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που να καταλήξουν στην μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (π.χ. ζάλη, καρηβαρία).
- Φάρμακα που περιέχουν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

## Το Revatio με τροφή και ποτό

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό grapefruit ενώ βρίσκεστε υπό θεραπεία με Revatio.

## Κύηση και θηλασμός

Αν είστε έγκυος, ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο. Το Revatio δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο. Το Revatio δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης. Το Revatio απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σας σε πολύ χαμηλά επίπεδα και δεν θα ήταν αναμενόμενο να βλάψει το μωρό σας.

## Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Revatio μπορεί να προκαλέσει ζάλη και να επηρεάσει την όραση. Θα πρέπει να γνωρίζετε πώς αντιδρά ο οργανισμός σας στο φάρμακο, προτού οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

## Το Revatio περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## Το Revatio περιέχει νάτριο

Το Revatio 20 mg δισκία περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

## 3. Πώς να πάρετε το Revatio

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι 20 mg τρεις φορές την ημέρα (λαμβάνεται ανά διάστημα 6 έως 8 ωρών), με ή χωρίς φαγητό.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Για παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 ετών, η συνιστώμενη δόση είναι είτε 10 mg τρεις φορές την ημέρα για παιδιά και εφήβους  $\leq 20$  kg ή 20 mg τρεις φορές την ημέρα για παιδιά και εφήβους  $> 20$  kg, και λαμβάνεται με ή χωρίς την συνοδεία φαγητού. Υψηλότερες δόσεις δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιά. Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περίπτωση χορήγησης 20 mg τρεις φορές ημερησίως. Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές ενδέχεται να είναι πιο κατάλληλες για χορήγηση σε ασθενείς  $\leq 20$  kg και άλλους νεότερους ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Revatio από την κανονική**

Δεν πρέπει να πάρετε περισσότερο φάρμακο απ' όσο σας συνιστά ο γιατρός σας.

Αν πάρετε περισσότερο φάρμακο απ' όσο σας έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Λαμβάνοντας μεγαλύτερη δόση Revatio από την κανονική μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Revatio**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Revatio, πάρτε μια δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε το φάρμακο σας τις συνήθεις ώρες. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Αν σταματήσετε να παίρνετε Revatio**

Η ξαφνική διακοπή της θεραπείας με το Revatio μπορεί να χειροτερεύσει τα συμπτώματά σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε Revatio αν δεν σας το πει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να μειώσετε τη δόση για λίγες μέρες πριν σταματήσετε εντελώς τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Revatio μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αν βιώσετε οποιοδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε Revatio και να επικοινωνήσετε αμέσως με έναν γιατρό (βλ. επίσης παράγραφο 2):

- αν παρουσιάσετε ξαφνική μείωση ή απώλεια της όρασης (μη γνωστή συχνότητα).
- αν παρουσιάσετε στύση συνεχούς διάρκειας μεγαλύτερης των 4 ωρών. Παρατεταμένες και ορισμένες φορές οδυνηρές στύσεις έχουν αναφερθεί σε άνδρες μετά τη λήψη sildenafil (μη γνωστή συχνότητα).

### Ενήλικες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους) ήταν κεφαλαλγία, έξαψη στο πρόσωπο, δυσπεψία, διάρροια και πόνος στα χέρια ή στα πόδια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους) περιλάμβαναν: υποδερμική λοίμωξη, γριπώδη συμπτώματα, φλεγμονή στους κόλπους της μύτης, μειωμένο αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), κατακράτηση υγρών, δυσκολία στον ύπνο, άγχος, ημικρανία, τρέμουλο, αίσθημα νηγμού, αίσθημα καύσου, μειωμένη αίσθηση αφής, αιμορραγία στο οπίσθιο μέρος του οφθαλμού, επιδράσεις στην όραση, θάμβος οράσεως και ευαισθησία στο φως, επιδράσεις στην οπτική αντίληψη των χρωμάτων, ερεθισμένους οφθαλμούς, εστίες αιμορραγίας στον οφθαλμό/εξέρυθρους οφθαλμούς, ίλιγγο, βρογχίτιδα, ρινική αιμορραγία, καταρροή, βήχα, βουλωμένη μύτη, φλεγμονή του στομάχου, γαστρεντερίτιδα, αίσθημα καύσου κάτω από το στήθος, αιμορροΐδες, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία, απώλεια τριχών, ερυθρότητα του δέρματος, νυκτερινούς ιδρώτες, μυϊκούς πόνους, οσφυαλγία και αυξημένη θερμοκρασία του σώματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους) συμπεριελάμβαναν: μειωμένη οξύτητα της όρασης, διπλωπία, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, αιμορραγία πέους, παρουσία αίματος στο σπέρμα και/ή στα ούρα και διόγκωση του μαστού στους άνδρες.

Έχει επίσης αναφερθεί δερματικό εξάνθημα και αιφνίδια μείωση ή απώλεια της ακοής και μειωμένη αρτηριακή πίεση με μη γνωστή συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### Παιδιά και έφηβοι

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα): πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, καταπληξία που σχετίζεται με την καρδιά, υψηλή πίεση αίματος στους πνεύμονες, πόνος στο στήθος, λιποθυμία, λοίμωξη του αναπνευστικού, βρογχίτιδα, ιογενής λοίμωξη στο στομάχι και στο έντερο, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και κοιλότητες στα δόντια.

Οι παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ότι είναι σχετιζόμενες με την θεραπεία και αναφέρθηκαν μη συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα), αλλεργική αντίδραση (όπως δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας, αναπνευστικό συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση), σπασμοί, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, εξασθένηση της ακοής, λαχάνιασμα, φλεγμονή του πεπτικού συστήματος, αναπνευστικός συριγμός λόγω διαταραχής της ροής του αέρα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ήταν πονοκέφαλος, έμετος, λοίμωξη του λαιμού, πυρετός, διάρροια, γρίπη και ρινορραγία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί συχνά (μπορούν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα) ήταν ναυτία, αυξημένες στύσεις, πνευμονία και καταρροή.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε

να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Revatio**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Revatio**

- Η δραστική ουσία είναι το sildenafil. Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο), καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (βλ. παράγραφο 2 «Το Revatio περιέχει νάτριο»), μαγνήσιο στεατικό.  
Επικάλυψη δισκίου: υπομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), λακτόζη μονοϋδρική (βλ. παράγραφο 2 «Το Revatio περιέχει λακτόζη»), γλυκερόλη τριοξική.

### **Εμφάνιση του Revatio και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Revatio είναι λευκά και έχουν στρογγυλό σχήμα. Τα δισκία φέρουν χαραγμένο το σήμα “VLE” στη μία πλευρά και τον κωδικό “RVT 20” στην άλλη. Τα δισκία παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης των 90 δισκίων, σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης των 90 x 1 δισκίων και σε συσκευασίες κυψέλης των 300 δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

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

ή

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatis UAB

Tel: +370 52051288

**България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis

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

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

**Nederland**

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

**Norge**

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**Polska**

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

**France**

Viatis Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

**Portugal**

Viatis Healthcare, Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

**Ísland**

Icepharma hf.

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.

Sími: +354 540 8000

Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Viatriis Pharma S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

**Sverige**

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

**Revatio 0,8 mg/ml ενέσιμο διάλυμα**  
sildenafil

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Revatio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Revatio
3. Πώς να πάρετε το Revatio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Revatio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Revatio και ποια είναι η χρήση του**

Το Revatio περιέχει τη δραστική ουσία sildenafil που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων, που ονομάζονται αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5).

Το Revatio μειώνει την αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες καθώς διευρύνει τα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων.

Το Revatio χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).

Το Revatio ενέσιμο διάλυμα είναι μια εναλλακτική μορφή του Revatio για ασθενείς που προσωρινά δεν μπορούν να πάρουν τα Revatio δισκία τους.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Revatio**

#### **Μην πάρετε το Revatio**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο sildenafil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν νιτρικά ή δότες οξειδίου του αζώτου όπως το νιτρικό αμύλιο. Τα φάρμακα αυτά δίνονται συχνά για ανακούφιση του άλγους στο στήθος (ή στηθάγχης). Το Revatio μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη δράση των φαρμάκων αυτών. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα. Αν δεν είστε βέβαιοι ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- αν παίρνετε ριοσιγουάτη. Αυτό το φάρμακο είναι για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (δηλ., υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες) και χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (δηλ., υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, λόγω θρομβώσεων). Οι αναστολείς PDE5, όπως το Revatio, έχει αποδειχτεί ότι αυξάνουν την υποτασική επίδραση αυτού του φαρμάκου. Εάν λαμβάνετε ριοσιγουάτη ή δεν είστε σίγουρος ενημερώστε τον γιατρό σας.
- αν έχετε πρόσφατα υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή, ή αν έχετε σοβαρό πρόβλημα με το συκώτι σας ή αν έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση (< 90/50 mmHg).
- αν παίρνετε κάποιο φάρμακο για τη θεραπεία μυκητιάσεων όπως κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη ή φάρμακα που περιέχουν ριτοναβίρη (για λοίμωξη HIV).
- αν είχατε ποτέ απώλεια της όρασης εξαιτίας ενός προβλήματος ροής του αίματος προς το οπτικό νεύρο στο μάτι που ονομάζεται μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Revatio εάν:

- η ασθένειά σας οφείλεται σε απόφραξη ή στένωση φλέβας στους πνεύμονες και όχι σε απόφραξη ή στένωση αρτηρίας.
- έχετε σοβαρό πρόβλημα με την καρδιά σας.
- έχετε πρόβλημα στις κοιλίες της καρδιάς σας που είναι οι κοιλότητες που αντλούν αίμα.
- έχετε υψηλή πίεση αίματος στα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες.
- έχετε χαμηλή πίεση αίματος στην ανάπαυση.
- χάνετε μεγάλη ποσότητα σωματικών υγρών (αφυδάτωση) που μπορεί να παρουσιαστεί όταν ιδρώνετε πολύ ή δεν πίνετε αρκετά υγρά. Αυτό μπορεί να συμβεί εάν είστε άρρωστος με πυρετό, έμετο, ή διάρροια.
- έχετε μια σπάνια, κληρονομική πάθηση των ματιών (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια).
- έχετε μια διαταραχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος (δρεπανοκυτταρική αναιμία), καρκίνο των κυττάρων του αίματος (λευχαιμία), καρκίνο του μυελού των οστών (πολλαπλό μυέλωμα) ή εάν έχετε οποιαδήποτε ασθένεια ή δυσμορφία στο πέος σας.
- στην τρέχουσα περίοδο έχετε έλκος του στομάχου ή κάποια διαταραχή της πήξης του αίματος (όπως η αιμορροφιλία) ή προβλήματα ρινικής αιμορραγίας.
- παίρνετε φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία.

Κατά τη θεραπεία της ανδρικής σττυτικής δυσλειτουργίας αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην όραση, με τη χρήση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, συμπεριλαμβανομένου και του sildenafil, με μη γνωστή συχνότητα: μερική, ξαφνική, προσωρινή ή μόνιμη μείωση ή απώλεια της όρασης στο ένα ή και στα δύο μάτια.

Αν σας συμβεί ξαφνική μείωση ή απώλεια της όρασης, **σταματήστε να παίρνετε Revatio και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Έχει αναφερθεί παρατεταμένη και ορισμένες φορές οδυνηρή στύση σε άνδρες μετά από λήψη του sildenafil. Εάν έχετε στύση, η οποία διαρκεί συνεχόμενα για περισσότερο από 4 ώρες, **σταματήστε να παίρνετε Revatio και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** (βλ. επίσης παράγραφο 4).

*Ειδικές προειδοποιήσεις για ασθενείς με νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα*

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, καθώς πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Revatio δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## **Άλλα φάρμακα και Revatio**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Φάρμακα που περιέχουν νιτρικά ή δότες οξειδίου του αζώτου όπως το νιτρικό αμύλιο. Τα φάρμακα αυτά δίνονται συχνά για ανακούφιση της στηθάγχης ή «πόνου στο στήθος» (βλ. παράγραφο 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Revatio).
- Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν ήδη λαμβάνετε ριοσιγουάτη.
- Θεραπείες για την πνευμονική υπέρταση (π.χ. βοσεντάνη, ιλοπρόστη).
- Φάρμακα που περιέχουν St. John's Wort (φυτικό φαρμακευτικό προϊόν), ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται στην θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων), καρβαμαζεπίνη, φαινοytoΐνη και φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται, μεταξύ άλλων, για την θεραπεία της επιληψίας).
- Φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (για παράδειγμα βαρφαρίνη) αν και δεν είχαν ως αποτέλεσμα κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.
- Φάρμακα που περιέχουν ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων), σακουιναβίρη (για λοίμωξη HIV) ή νεφαζοδόνη (για κατάθλιψη), καθώς πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης σας.
- Άλφα-αναστολείς (π.χ. δοξαζοσίνη), για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή προβλημάτων του προστάτη, καθώς ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης του αίματος σας (π.χ. ζάλη, καρηβαρία).
- Φάρμακα που περιέχουν σακουμιπριλ/βαλσαρτάνη, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

## **Το Revatio με τροφή και ποτό**

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό grapefruit ενώ βρίσκεστε υπό θεραπεία με Revatio.

## **Κύηση και θηλασμός**

Αν είστε έγκυος, ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο. Το Revatio δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο. Το Revatio δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης. Το Revatio απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σας σε πολύ χαμηλά επίπεδα και δεν θα ήταν αναμενόμενο να βλάψει το μωρό σας.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Revatio μπορεί να προκαλέσει ζάλη και να επηρεάσει την όραση. Θα πρέπει να γνωρίζετε πώς αντιδρά ο οργανισμός σας στο φάρμακο, προτού οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

## **3. Πώς χορηγείται το Revatio**

Το Revatio χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση και πάντα θα σας χορηγείται από γιατρό ή από νοσοκόμο. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει τη διάρκεια της θεραπείας σας και πόσες Revatio ενδοφλέβιες ενέσεις θα λάβετε κάθε ημέρα και θα ελέγχει την ανταπόκρισή σας και την κατάστασή σας. Η συνήθης δόση είναι 10 mg (που αντιστοιχεί σε 12,5 ml) τρεις φορές την ημέρα.

Θα σας χορηγηθεί μια ενδοφλέβια ένεση του Revatio αντί των δισκίων Revatio.

### **Αν λάβετε μεγαλύτερη δόση Revatio από την κανονική**

Αν ανησυχείτε ότι μπορεί να σας έχει χορηγηθεί πάρα πολύ Revatio, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή τον/την νοσοκόμο σας. Λαμβάνοντας περισσότερο Revatio από ότι πρέπει μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών.

### **Αν παραληφθεί κάποια δόση του Revatio**

Καθώς αυτό το φάρμακο θα σας χορηγείται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, είναι απίθανο να παραληφθεί κάποια δόση. Ωστόσο, αν πιστεύετε ότι κάποια δόση έχει παραληφθεί, να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δε θα πρέπει να σας χορηγηθεί διπλή δόση για να αναπληρωθεί η δόση που παραλήφθηκε.

### **Αν σταματήσετε να λαμβάνετε Revatio**

Η ξαφνική διακοπή της θεραπείας με το Revatio μπορεί να χειροτερεύσει τα συμπτώματά σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας μειώσει τη δόση για λίγες μέρες πριν σταματήσετε εντελώς τη θεραπεία.

Αν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Revatio μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αν βιώσετε οποιοσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε Revatio και να επικοινωνήσετε αμέσως με έναν γιατρό (βλ. επίσης παράγραφο 2):

- αν παρουσιάσετε ξαφνική μείωση ή απώλεια της όρασης (μη γνωστή συχνότητα)
- αν παρουσιάσετε στύση συνεχούς διάρκειας μεγαλύτερης των 4 ωρών. Παρατεταμένες και ορισμένες φορές οδυνηρές στύσεις έχουν αναφερθεί σε άνδρες μετά τη λήψη sildenafil (μη γνωστή συχνότητα).

### Ενήλικες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μια κλινική μελέτη με το Revatio ενέσιμο διάλυμα ήταν παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με δισκία Revatio. Σε κλινικές μελέτες οι παρενέργειες που αναφέρθηκαν συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους) ήταν έξαψη προσώπου, πονοκέφαλος, χαμηλή αρτηριακή πίεση και ναυτία.

Σε κλινικές μελέτες οι παρενέργειες που αναφέρθηκαν συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους) από τους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση ήταν έξαψη προσώπου και ναυτία.

Οι παρενέργειες σε κλινικές μελέτες με δισκία Revatio, που αναφέρθηκαν πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους) ήταν κεφαλαλγία, έξαψη στο πρόσωπο, δυσπεψία, διάρροια και πόνοι στα χέρια ή στα πόδια.

Παρενέργειες που αναφέρθηκαν συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους) περιλάμβαναν: υποδερμική λοίμωξη, γριπώδη συμπτώματα, φλεγμονή στους κόλπους της μύτης, μειωμένο αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (ανααιμία), κατακράτηση υγρών, δυσκολία στον ύπνο, άγχος, ημικρανία, τρέμουλο, αίσθημα νηγμού, αίσθημα καύσου, μειωμένη αίσθηση αφής, αιμορραγία στο οπίσθιο μέρος του οφθαλμού, επιδράσεις στην όραση, θάμβος οράσεως και ευαισθησία στο φως, επιδράσεις στην οπτική αντίληψη των χρωμάτων, ερεθισμένους οφθαλμούς, εστίες αιμορραγίας στον

οφθαλμό/εξέρυθρους οφθαλμούς, ίλιγγο, βρογχίτιδα, ρινική αιμορραγία, καταρροή, βήχα, βουλωμένη μύτη, φλεγμονή του στομάχου, γαστρεντερίτιδα, αίσθημα καύσου κάτω από το στήθος, αιμορροΐδες, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία, απώλεια τριχών, ερυθρότητα του δέρματος, νυκτερινούς ιδρώτες, μυϊκούς πόνους, οσφυαλγία και αυξημένη θερμοκρασία του σώματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους) συμπεριελάμβαναν: μειωμένη οξύτητα της όρασης, διπλωπία, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, αιμορραγία πέους, παρουσία αίματος στο σπέρμα και/ή στα ούρα και διόγκωση του μαστού στους άνδρες.

Έχει επίσης αναφερθεί δερματικό εξάνθημα και αιφνίδια μείωση ή απώλεια της ακοής και μειωμένη αρτηριακή πίεση με μη γνωστή συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Revatio**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες διατήρησης για το Revatio.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Revatio**

- Η δραστική ουσία είναι το sildenafil. Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,8 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας). Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 10 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι γλυκόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του Revatio και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Κάθε συσκευασία του Revatio ενέσιμο διάλυμα περιέχει ένα φιαλίδιο των 20 ml από διαφανές γυαλί, το οποίο είναι κλεισμένο με ένα ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και έχει μια επισφράγιση αλουμινίου.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Urpjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Κάτω Χώρες.

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

### **Lietuva**

Viatis UAB

Tel: +370 52051288

### **България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatis

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

### **Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

### **Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

### **Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

### **Nederland**

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

### **Eesti**

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

### **Norge**

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

### **Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

### **Österreich**

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

### **España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

### **Polska**

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

### **France**

Viatis Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

### **Portugal**

Viatis Healthcare, Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viatri Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatri SIA  
Tel: +371 676 055 80

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatri Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

### **Revatio 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα sildenafil**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Revatio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Revatio
3. Πώς να πάρετε το Revatio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Revatio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Revatio και ποια είναι η χρήση του**

Το Revatio περιέχει τη δραστική ουσία sildenafil που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων, που ονομάζονται αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5).

Το Revatio μειώνει την αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες καθώς διευρύνει τα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων.

Το Revatio χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική αρτηριακή υπέρταση) σε ενήλικες και παιδιά και εφήβους από 1 έως 17 ετών.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Revatio**

##### **Μην πάρετε το Revatio**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο sildenafil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- αν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν νιτρικά ή δότες οξειδίου του αζώτου όπως το νιτρικό αμύλιο. Τα φάρμακα αυτά δίνονται συχνά για ανακούφιση του άλγους στο στήθος (ή στηθάγχης). Το Revatio μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη δράση των φαρμάκων αυτών. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα. Αν δεν είστε βέβαιοι ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- αν παίρνετε ριοσιγουάτη. Αυτό το φάρμακο είναι για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (δηλ., υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες) και χρόνιας θρομβοεμβολικής

πνευμονικής υπέρτασης (δηλ., υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, λόγω θρομβώσεων). Οι αναστολείς PDE5, όπως το Revatio, έχει αποδειχτεί ότι αυξάνουν την υποτασική επίδραση αυτού του φαρμάκου. Εάν λαμβάνετε ριοσιγουάτη ή δεν είστε σίγουρος ενημερώστε τον γιατρό σας.

- αν έχετε πρόσφατα υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή, ή αν έχετε σοβαρό πρόβλημα με το συκώτι σας ή αν έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση (< 90/50 mmHg).
- αν παίρνετε κάποιο φάρμακο για τη θεραπεία μυκητιάσεων όπως κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη ή φάρμακα που περιέχουν ριτοναβίρη (για λοίμωξη HIV).
- αν είχατε ποτέ απώλεια της όρασης εξαιτίας ενός προβλήματος ροής του αίματος προς το οπτικό νεύρο στο μάτι που ονομάζεται μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Revatio εάν:

- η ασθένειά σας οφείλεται σε απόφραξη ή στένωση φλέβας στους πνεύμονες και όχι σε απόφραξη ή στένωση αρτηρίας.
- έχετε σοβαρό πρόβλημα με την καρδιά σας.
- έχετε πρόβλημα στις κοιλίες της καρδιάς σας, οι οποίες είναι οι κοιλότητες που αντλούν αίμα.
- έχετε υψηλή πίεση αίματος στα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες.
- έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση στην ανάπαυση.
- χάνετε μεγάλη ποσότητα σωματικών υγρών (αφυδάτωση) που μπορεί να παρουσιαστεί όταν ιδρώνετε πολύ ή δεν πίνετε αρκετά υγρά. Αυτό μπορεί να συμβεί εάν είστε άρρωστος με πυρετό, έμετο, ή διάρροια.
- έχετε μια σπάνια, κληρονομική πάθηση των ματιών (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια).
- έχετε μια διαταραχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος (δρεπανοκυτταρική αναιμία), καρκίνο των κυττάρων του αίματος (λευχαιμία), καρκίνο του μυελού των οστών (πολλαπλό μυέλωμα) ή εάν έχετε οποιαδήποτε ασθένεια ή δυσμορφία στο πέος σας.
- στην τρέχουσα περίοδο έχετε έλκος του στομάχου ή κάποια διαταραχή της πήξης του αίματος (όπως η αιμορροφιλία) ή προβλήματα ρινικής αιμορραγίας.
- παίρνετε φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία.

Κατά τη θεραπεία της ανδρικής στυτικής δυσλειτουργίας, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην όραση, με τη χρήση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, συμπεριλαμβανομένου και του sildenafil, με μη γνωστή συχνότητα: μερική, ξαφνική, προσωρινή ή μόνιμη μείωση ή απώλεια της όρασης στο ένα ή και στα δύο μάτια.

Αν σας συμβεί ξαφνική μείωση ή απώλεια της όρασης, **σταματήστε να παίρνετε Revatio και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Έχει αναφερθεί παρατεταμένη και ορισμένες φορές οδυνηρή στύση σε άνδρες μετά από λήψη του sildenafil. Εάν έχετε στύση, η οποία διαρκεί συνεχόμενα για περισσότερο από 4 ώρες, **σταματήστε να παίρνετε Revatio και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** (βλ. επίσης παράγραφο 4).

*Ειδικές προειδοποιήσεις για ασθενείς με νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα*

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, καθώς πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης.

### **Παιδιά**

Το Revatio δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κάτω του 1 έτους

### **Άλλα φάρμακα και Revatio**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Φάρμακα που περιέχουν νιτρικά ή δότες οξειδίου του αζώτου όπως το νιτρικό αμύλιο. Τα φάρμακα αυτά δίνονται συχνά για ανακούφιση της στηθάγχης ή «πόνου στο στήθος» (βλ. παράγραφο 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Revatio)
- Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν ήδη λαμβάνετε ριοσιγουάτη.
- Θεραπείες για την πνευμονική υπέρταση (π.χ. βοσεντάνη, ιλοπρόστη)
- Φάρμακα που περιέχουν St. John's Wort (φυτικό φαρμακευτικό προϊόν), ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται στην θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων), καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται, μεταξύ άλλων, για την θεραπεία της επιληψίας)
- Φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (για παράδειγμα βαρφαρίνη) αν και δεν είχαν ως αποτέλεσμα κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια
- Φάρμακα που περιέχουν ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων), σακουιναβίρη (για λοίμωξη HIV) ή νεφαζοδόνη (για κατάθλιψη), καθώς πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης σας.
- Άλφα-αναστολείς (π.χ. δοξαζοσίνη), για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή προβλημάτων του προστάτη, καθώς ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης (π.χ. ζάλη, καρηβαρία).
- Φάρμακα που περιέχουν σακουμιπριτίλη/βαλσαρτάνη, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

### **Το Revatio με τροφή και ποτό**

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό grapefruit ενώ βρίσκεστε υπό θεραπεία με Revatio.

### **Κύηση και θηλασμός**

Αν είστε έγκυος, ή θηλάζετε, εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο. Το Revatio δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο.

Το Revatio δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Το Revatio απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σας σε πολύ χαμηλά επίπεδα και δεν θα ήταν αναμενόμενο να βλάψει το μωρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Revatio μπορεί να προκαλέσει ζάλη και να επηρεάσει την όραση. Θα πρέπει να γνωρίζετε πώς αντιδρά ο οργανισμός σας στο φάρμακο, προτού οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

### **Το Revatio περιέχει σορβιτόλη**

Το Revatio 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 250 mg σορβιτόλης ανά ml ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος.

Η σορβιτόλη είναι μια πηγή φρουκτόζης. Εάν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς (ή το παιδί σας) έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς (ή το παιδί σας) πάρετε ή λάβετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το Revatio περιέχει βενζοϊκό νάτριο**

Το Revatio 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου ανά ml ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος. Το βενζοϊκό νάτριο μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα μιας ουσίας που ονομάζεται χολερυθρίνη. Τα υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε ίκτερο (κίτρινη χρώση του δέρματος και των ματιών) ενώ μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εγκεφαλική βλάβη (εγκεφαλοπάθεια) σε νεογέννητα βρέφη (μέχρι 4 εβδομάδων).

### **Το Revatio περιέχει νάτριο**

Το Revatio 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Revatio**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι 20 mg τρεις φορές την ημέρα (λαμβάνεται ανά διάστημα 6 έως 8 ωρών), με ή χωρίς την συνοδεία φαγητού.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Για παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 ετών, η συνιστώμενη δόση είναι είτε 10 mg (1 ml πόσιμου εναιωρήματος) τρεις φορές την ημέρα για παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν 20 kg ή λιγότερο, ή 20 mg (2 ml πόσιμου εναιωρήματος) τρεις φορές την ημέρα για παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν πάνω από 20 kg, και λαμβάνεται με ή χωρίς την συνοδεία φαγητού. Υψηλότερες δόσεις δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στα παιδιά.

Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να ανακινείται καλά τουλάχιστον για 10 δευτερόλεπτα πριν τη χρήση.

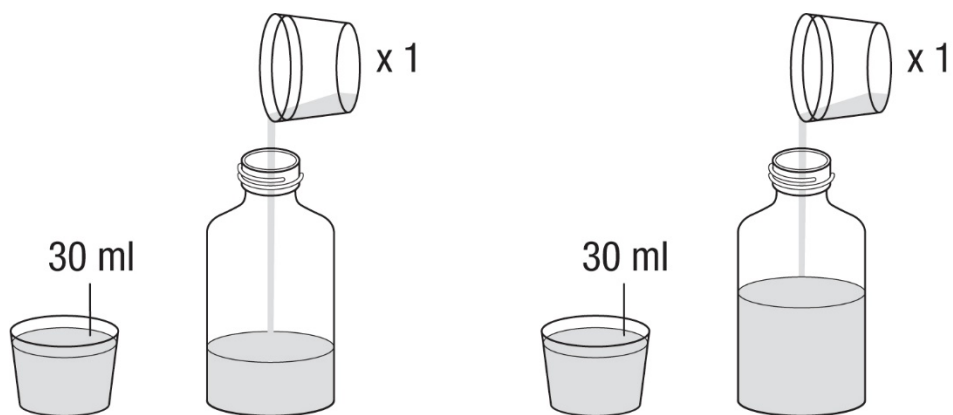
### **Οδηγίες για την ανασύσταση του πόσιμου εναιωρήματος**

Συνιστάται την ανασύσταση (τη δημιουργία) του πόσιμου εναιωρήματος να την πραγματοποιεί ο φαρμακοποιός πριν να σας το δώσει.

Εάν ανασυσταθεί, το πόσιμο εναιώρημα θα είναι σε υγρή μορφή. Εάν η κόνις δεν έχει ανασυσταθεί, θα πρέπει να κάνετε την ανασύσταση ακολουθώντας τις παρακάτω οδηγίες.

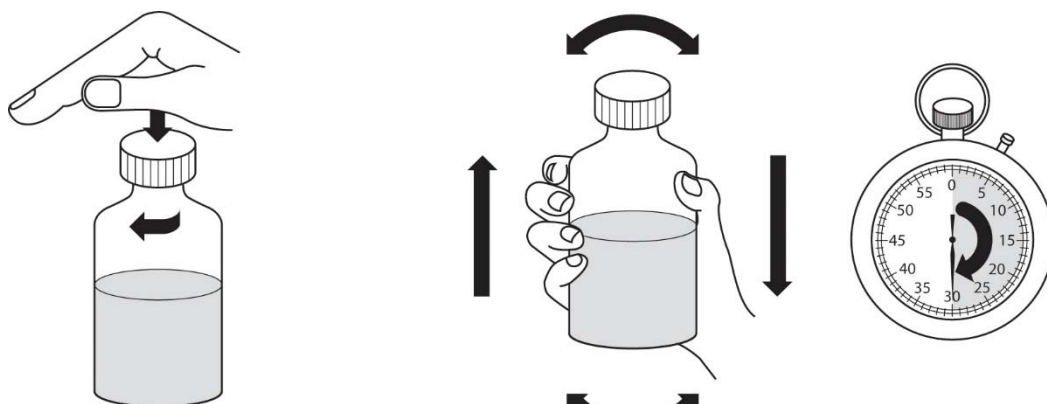
**Σημείωση:** Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί συνολικός όγκος 90 ml (3 x 30 ml) νερού για την ανασύσταση των περιεχομένων της φιάλης, ανεξάρτητα από τη δόση που λαμβάνετε.

1. Χτυπήστε ελαφρά τη φιάλη για να απελευθερωθεί η κόνις.
2. Αφαιρέστε το πώμα.
3. Μετρήστε 30 ml νερού γεμίζοντας το δοσιμετρικό κύπελλο (περιέχεται στο κουτί) μέχρι τη διαβάθμιση και μετά προσθέστε το νερό στη φιάλη. Χρησιμοποιώντας το κύπελλο μετρήστε ακόμα 30 ml νερού και προσθέστε τα στη φιάλη (εικόνα 1).



εικόνα 1

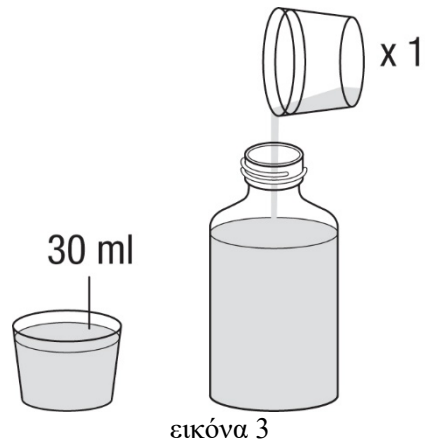
4. Επανατοποθετήστε το πώμα και ανακινήστε τη φιάλη έντονα για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα (εικόνα 2).



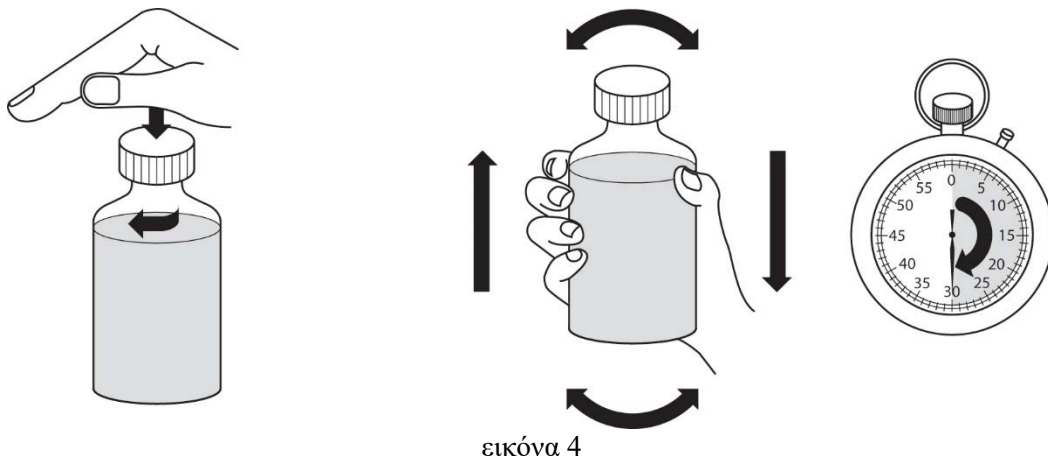
εικόνα 2

5. Αφαιρέστε το πώμα.

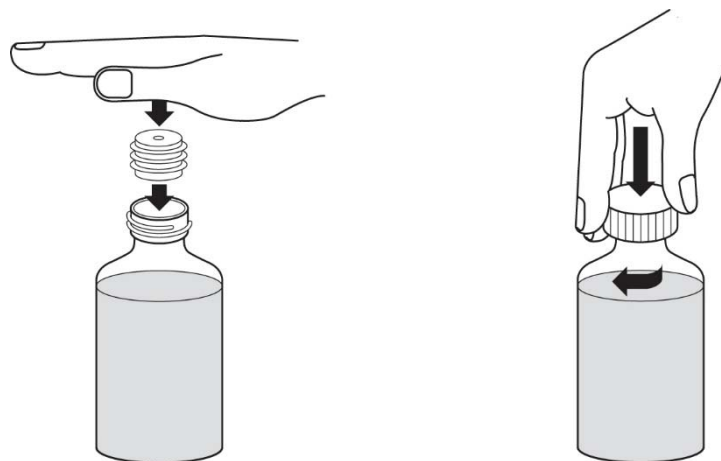
6. Χρησιμοποιώντας το κύπελλο μετρήστε ακόμα 30 ml νερού και προσθέστε τα στη φιάλη. Πρέπει να προσθέτετε πάντα συνολικό όγκο 90 ml (3 x 30 ml) νερού, ανεξάρτητα από τη δόση που λαμβάνετε (εικόνα 3).



7. Επανατοποθετήστε το πώμα και ανακινήστε τη φιάλη έντονα για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα (εικόνα 4).



8. Αφαιρέστε το πώμα.  
9. Πιέστε τον προσαρμογέα στο λαιμό της φιάλης (όπως φαίνεται στην εικόνα 5 παρακάτω). Ο προσαρμογέας παρέχεται έτσι ώστε να μπορείτε να γεμίσετε την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος με φάρμακο από τη φιάλη. Επανατοποθετήστε το πώμα στη φιάλη.



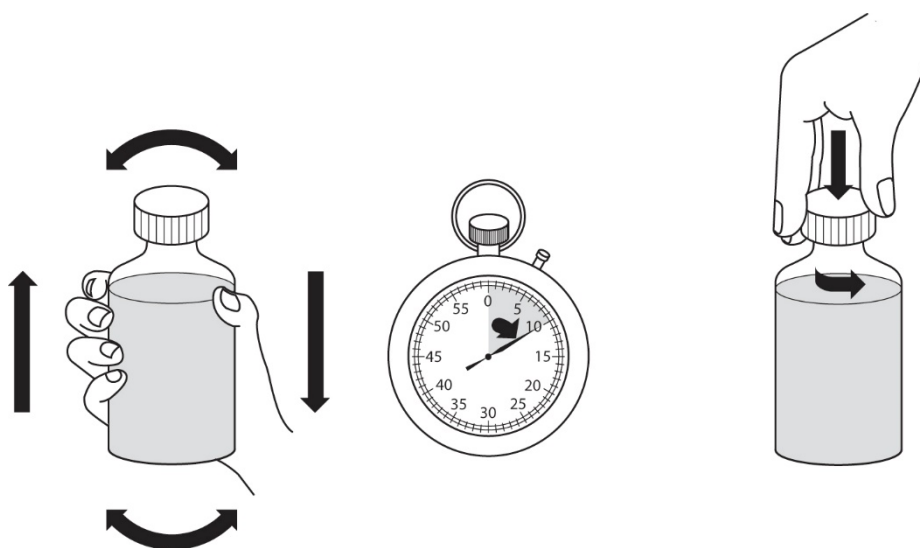
εικόνα 5

10. Γράψτε την ημερομηνία λήξης του ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος στην ετικέτα της φιάλης (η ημερομηνία λήξης του ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος είναι 30 ημέρες από την ημερομηνία ανασύστασης). Τυχόν υπόλειμμα πόσιμου εναιωρήματος πρέπει να απορρίπτεται ή να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό μετά από αυτή την ημερομηνία.

### Οδηγίες χρήσης

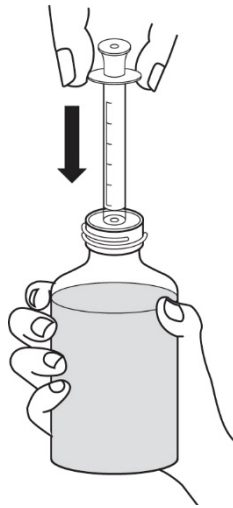
Ο φαρμακοποιός σας θα πρέπει να σας συμβουλέψει σχετικά με το πώς θα μετρήσετε το φάρμακο χρησιμοποιώντας την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος που παρέχεται με την συσκευασία. Μετά την ανασύσταση, το πόσιμο εναιώρημα θα πρέπει να χορηγείται μόνο με την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος που παρέχεται με κάθε συσκευασία. Παρακαλούμε ανατρέξτε στις οδηγίες παρακάτω πριν τη χρήση του πόσιμου εναιωρήματος.

1. Ανακινήστε την κλειστή φιάλη του ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος έντονα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα πριν την χρήση. Αφαιρέστε το πώμα (εικόνα 6).



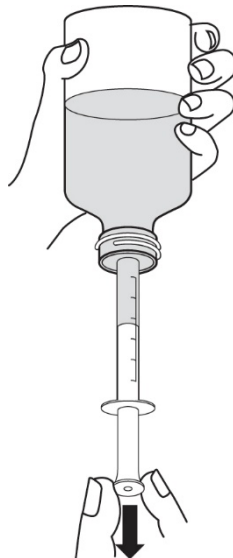
εικόνα 6

2. Ενώ η φιάλη είναι σε κατακόρυφη θέση, πάνω σε επίπεδη επιφάνεια, εισάγετε το ρύγχος της δοσιμετρικής σύριγγας για χορήγηση από στόματος στον προσαρμογέα (εικόνα 7).



εικόνα 7

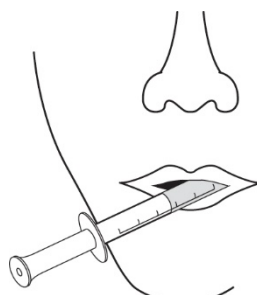
3. Αναποδογυρίστε τη φιάλη, ενώ κρατάτε την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος στη θέση της. Τραβήξτε αργά, προς τα πίσω, το έμβολο της δοσιμετρικής σύριγγας για χορήγηση από στόματος στη διαβάθμιση που αντιστοιχεί στην δόση για εσάς (αφαίρεση 1 ml παρέχει δόση των 10 mg, αφαίρεση 2 ml παρέχει δόση των 20 mg). Για να μετρήσετε την δόση με ακρίβεια, η πάνω άκρη του εμβόλου, πρέπει να ευθυγραμμίζεται με την κατάλληλη διαβάθμιση της δοσιμετρικής σύριγγας για χορήγηση από στόματος (εικόνα 8).



εικόνα 8

4. Εάν βλέπετε μεγάλες φυσαλίδες, πιέστε το έμβολο αργά προς τα μέσα στη σύριγγα. Αυτό θα οδηγήσει το φάρμακο πάλι μέσα στη φιάλη. Επαναλάβετε το βήμα 3 ξανά.

5. Γυρίστε τη φιάλη σε όρθια θέση, ενώ η δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος παραμένει στην θέση της. Αφαιρέστε την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος από τη φιάλη.
6. Τοποθετήστε το ρύγχος της δοσιμετρικής σύριγγας στο στόμα. Κατευθύνετε το ρύγχος της δοσιμετρικής σύριγγας για χορήγηση από στόματος με κατεύθυνση προς το εσωτερικό του μάγουλου. Πιέστε ΑΡΓΑ το έμβολο της δοσιμετρικής σύριγγας για χορήγηση από στόματος προς τα μέσα. Μην εκτοξεύσετε το φάρμακο γρήγορα. Εάν το φάρμακο πρόκειται να χορηγηθεί σε παιδί, βεβαιωθείτε πρώτα ότι το παιδί βρίσκεται σε καθιστή θέση ή ότι κρατείται σε όρθια θέση πριν χορηγήσετε το φάρμακο (εικόνα 9).



εικόνα 9

7. Επανατοποθετήστε το πώμα στη φιάλη, αφήνοντας τον προσαρμογέα στην θέση του. Πλύνετε την δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες.

Καθαρισμός και αποθήκευση της σύριγγας:

1. Η σύριγγα πρέπει να πλένεται μετά από κάθε χρήση. Βγάλτε το έμβολο έξω από την σύριγγα και πλύνετε και τα δύο μέρη με νερό.
2. Στεγνώστε τα δύο μέρη. Πιέστε το έμβολο μέσα στην σύριγγα. Φυλάξτε την σε καθαρό και ασφαλές μέρος, μαζί με το φάρμακο.

### **Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Revatio από την κανονική**

Δεν πρέπει να πάρετε περισσότερο φάρμακο απ' όσο σας συνιστά ο γιατρός σας.

Αν πάρετε περισσότερο φάρμακο απ' όσο σας έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Λαμβάνοντας περισσότερο Revatio από ότι πρέπει μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών.

### **Αν ξεχάσετε να πάρετε το Revatio**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Revatio, πάρτε μια δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε το φάρμακό σας τις συνήθεις ώρες. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Αν σταματήσετε να παίρνετε Revatio**

Η ξαφνική διακοπή της θεραπείας με το Revatio μπορεί να χειροτερεύσει τα συμπτώματά σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε Revatio αν δεν σας το πει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να μειώσετε τη δόση για λίγες μέρες πριν σταματήσετε εντελώς τη θεραπεία.

Αν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Revatio μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αν βιώσετε οποιοσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε Revatio και να επικοινωνήσετε αμέσως με έναν γιατρό (βλ. επίσης παράγραφο 2):

- αν παρουσιάσετε ξαφνική μείωση ή απώλεια της όρασης (μη γνωστή συχνότητα).
- αν παρουσιάσετε στύση συνεχούς διάρκειας μεγαλύτερης των 4 ωρών. Παρατεταμένες και ορισμένες φορές οδυνηρές στύσεις έχουν αναφερθεί σε άνδρες μετά τη λήψη sildenafil (μη γνωστή συχνότητα).

##### Ενήλικες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους) ήταν κεφαλαλγία, έξαψη στο πρόσωπο, δυσπεψία, διάρροια και πόνος στα χέρια ή στα πόδια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους) περιλάμβαναν: υποδερμική λοίμωξη, γριπώδη συμπτώματα, φλεγμονή στους κόλπους της μύτης, μειωμένο αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), κατακράτηση υγρών, δυσκολία στον ύπνο, άγχος, ημικρανία, τρέμουλο, αίσθημα νηγμού, αίσθημα καύσου, μειωμένη αίσθηση αφής, αιμορραγία στο οπίσθιο μέρος του οφθαλμού, επιδράσεις στην όραση, θάμβος οράσεως και ευαισθησία στο φως, επιδράσεις στην οπτική αντίληψη των χρωμάτων, ερεθισμένους οφθαλμούς, εστίες αιμορραγίας στον οφθαλμό/εξέρυθρους οφθαλμούς, ίλιγγο, βρογχίτιδα, ρινική αιμορραγία, καταρροή, βήχα, βουλωμένη μύτη, φλεγμονή του στομάχου, γαστρεντερίτιδα, αίσθημα καύσου κάτω από το στήθος, αιμορροΐδες, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία, απώλεια τριχών, ερυθρότητα του δέρματος, νυκτερινούς ιδρώτες, μυϊκούς πόνους, οσφυαλγία και αυξημένη θερμοκρασία του σώματος

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους) συμπεριελάμβαναν: μειωμένη οξύτητα της όρασης, διπλωπία, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, αιμορραγία πέους, παρουσία αίματος στο σπέρμα και/ή στα ούρα και διόγκωση του μαστού στους άνδρες.

Έχει επίσης αναφερθεί δερματικό εξάνθημα, αιφνίδια μείωση ή απώλεια της ακοής και μειωμένη αρτηριακή πίεση με μη γνωστή συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

##### Παιδιά και έφηβοι

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα): πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, καταπληξία που σχετίζεται με την καρδιά, υψηλή πίεση αίματος στους πνεύμονες, πόνος στο στήθος, λιποθυμία, λοίμωξη του αναπνευστικού, βρογχίτιδα, ιογενής λοίμωξη στο στομάχι και στο έντερο, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και κοιλότητες στα δόντια.

Οι παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ότι είναι σχετιζόμενες με την θεραπεία και αναφέρθηκαν μη συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα), αλλεργική αντίδραση (όπως δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας, αναπνευστικό συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση), σπασμοί, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, εξασθένηση της

ακοής, λαχάνιασμα, φλεγμονή του πεπτικού συστήματος, αναπνευστικός συριγμός λόγω διαταραχής της ροής του αέρα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ήταν πονοκέφαλος, έμετος, λοίμωξη του λαιμού, πυρετός, διάρροια, γρίπη και ρινορραγία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί συχνά (μπορούν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα) ήταν ναυτία, αυξημένες στύσεις, πνευμονία και καταρροή.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Revatio**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

### Κόνις

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### Ανασυσταθέν πόσιμο εναιώρημα

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C ή στο ψυγείο στους 2°C έως 8°C. Μην καταψύχετε.

Τυχόν υπόλειμμα πόσιμου εναιωρήματος θα πρέπει να απορρίπτεται 30 ημέρες μετά την ανασύσταση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Revatio**

- Η δραστική ουσία είναι το sildenafil (ως κιτρικό άλας sildenafil).  
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml από το πόσιμο εναιώρημα περιέχει 10 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας).  
Μία φιάλη ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος (112 ml) περιέχει 1,12 g sildenafil (ως κιτρικό άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι: Κόνις για πόσιμο εναιώρημα: σορβιτόλη E(420) (βλ. παράγραφο 2 «Το Revatio περιέχει σορβιτόλη»), κιτρικό οξύ άνυδρο, σουκραλόζη, νάτριο κιτρικό (E331) (βλ.

παράγραφο 2 «Το Revatio περιέχει νάτριο»), ξανθάνης κόμμι, τιτανίου διοξειδίο (E171), νάτριο βενζοϊκό (E211) (βλ. παράγραφο 2 «Το Revatio περιέχει βενζοϊκό νάτριο» και «Το Revatio περιέχει νάτριο»), πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο. Γεύση σταφυλιού: μαλτοδεξτρίνη, συμπυκνωμένος χυμός σταφυλιού, κόμμι ακακίας, συμπυκνωμένος χυμός ανανά, κιτρικό οξύ άνυδρο, φυσικό βελτιωτικό γεύσης.

### **Εμφάνιση του Revatio και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Revatio παρέχεται σαν λευκή έως υπόλευκη κόνις για πόσιμο εναιώρημα, η οποία όταν ανασυσταθεί με ύδωρ παρέχει ένα λευκό πόσιμο εναιώρημα με γεύση σταφυλιού.

Μία φαιοκίτρινη, γυάλινη φιάλη των 125 ml (με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο) περιέχει 32,27 g κόνεως για πόσιμο εναιώρημα.

Μετά την ανασύσταση η φιάλη περιέχει 112 ml ποσίου εναιωρήματος, εκ των οποίων τα 90 ml προορίζονται για δοσολογία και χορήγηση.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη

Κάθε συσκευασία περιέχει επίσης ένα δοσιμετρικό κύπελλο από πολυπροπυλένιο (με διαβάθμιση για τα 30 ml), μια δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος (3 ml) από πολυπροπυλένιο με έμβολο από HDPE και έναν προσαρμογέα φιάλης εφαρμοζόμενο με πίεση από LDPE.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας:

Urpjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Κάτω Χώρες.

Παρασκευαστής:

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

ή

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Viatis UAB

Tel: +370 52051288

#### **България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

#### **Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

#### **Malta**

ViatriS ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViatriS OÜ  
Tel: +372 6363 052

**Ελλάδα**

ViatriS Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

ViatriS Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

ViatriS SIA  
Tel: +371 676 055 80

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

**Nederland**

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

**Norge**

ViatriS AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

ViatriS Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ViatriS Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.