|  |
| --- |
| Ovaj dokument sadrži odobrene informacije o lijeku za Revatio, s istaknutim izmjenama u odnosu na prethodni postupak koji je utjecao na informacije o lijeku (EMEA/H/C/000638/N/0112).  Više informacija dostupno je na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revatio> |

**PRILOG I.**

# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

**1.** **NAZIV LIJEKA**

Revatio 20 mg filmom obložene tablete

**2.** **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži također 0,7 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3.** **FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta.

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom "VLE" na jednoj i "RVT 20" na drugoj strani.

**4.** **KLINIČKI PODACI**

**4.1** **Terapijske indikacije**

Odrasli

Liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), a u cilju poboljšanja tjelesne sposobnosti. Dokazana je djelotvornost u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s bolešću vezivnog tkiva.

Pedijatrijska populacija

Liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom. Djelotvornost u smislu poboljšanja tjelesne sposobnosti ili plućne hemodinamike dokazana je u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s prirođenom srčanom bolešću (vidjeti dio 5.1).

**4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora započeti i nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u liječenju plućne arterijske hipertenzije. U slučaju kliničkog pogoršanja unatoč liječenju lijekom Revatio, treba razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Doziranje

*Odrasli*

Preporučena doza je 20 mg tri puta na dan. Liječnici trebaju savjetovati bolesnicima koji zaborave uzeti Revatio da uzmu dozu što prije, a zatim nastave s uobičajenom dozom. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

*Pedijatrijska populacija (1 do 17 godina)*

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 1 do 17 godina preporučena doza u bolesnika tjelesne težine ≤ 20 kg iznosi 10 mg tri puta na dan, a u bolesnika tjelesne težine > 20 kg ona iznosi 20 mg tri puta na dan. U pedijatrijskih bolesnika s PAH‑om ne smiju se primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti i dijelove 4.4 i 5.1). Tableta od 20 mg se ne bi trebala koristiti u slučajevima kada treba primijeniti 10 mg tri puta na dan u mlađih bolesnika. Drugi farmaceutski oblici su dostupni za primjenu u bolesnika tjelesne težine ≤ 20 kg i drugih mlađih bolesnika koji ne mogu progutati tablete.

*Bolesnici koji uzimaju druge lijekove*

Općenito, bilo kakva prilagodba doze smije se primijeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika. Mora se razmotriti snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan kada se sildenafil primjenjuje u bolesnika koji već primaju inhibitore CYP3A4 poput eritromicina ili sakvinavira. Preporučuje se snižavanje doze na 20 mg jedanput na dan u slučaju istodobne primjene s jakim inhibitorima CYP3A4: klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom. Za informacije o primjeni sildenafila s najjačim inhibitorima CYP3A4, vidjeti dio 4.3. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu sildenafila kada se primjenjuje istodobno s induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

*Stariji (≥ 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Klinička djelotvornost mjerena 6‑minutnom postignutom udaljenošću hodom može biti manja u starijih bolesnika.

*Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan treba razmotriti nakon pažljive procjene koristi i rizika samo ako bolesnik dobro ne podnosi lijek.

*Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B). Snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan treba razmotriti nakon pažljive procjene koristi i rizika samo ako bolesnik dobro ne podnosi lijek.

Revatio je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3).

*Pedijatrijska populacija (djeca mlađa od 1 godine i novorođenčad)*

Sildenafil se ne smije primjenjivati u novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta izvan odobrenih indikacija budući da rizici nadmašuju koristi (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost i djelotvornost lijeka Revatio u drugim stanjima u djece mlađe od 1 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Prekid liječenja

Ograničeni podaci upućuju na to da nagli prekid primjene lijeka Revatio nije povezan s povratnim pogoršanjem plućne arterijske hipertenzije. Međutim, kako bi se izbjeglo eventualno naglo pogoršanje kliničkog stanja tijekom ukidanja terapije, mora se razmotriti postupno smanjivanje doze. Preporučuje se pojačan nadzor tijekom razdoblja ukidanja lijeka.

Način primjene

Revatio je namijenjen samo za peroralnu primjenu. Tablete treba uzimati u razmaku od oko 6 do 8 sati, s hranom ili bez nje.

**4.3** **Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s donorima dušikovog oksida (poput amil nitrita) ili nitratima u bilo kojem obliku, zbog hipotenzivnih učinaka nitrata (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena s PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil, zajedno sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat, je kontraindicirana i može potencijalno dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s najjačim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirom) (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost sildenafila nije ispitana u sljedećim podskupinama bolesnika te je njegova primjena stoga kontraindicirana:

u bolesnika s teškim oštećenjem jetre,

u bolesnika koji su nedavno imali moždani udar ili infarkt miokarda,

u bolesnika koji kod uvođenja lijeka imaju tešku hipotenziju (krvni tlak < 90/50 mmHg).

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nije utvrđena djelotvornost lijeka Revatio u bolesnika s teškom plućnom arterijskom hipertenzijom (funkcionalni stupanj IV). Ako se klinička situacija pogoršava, mora se razmotriti primjena lijekova koji se preporučuju u teškoj fazi bolesti (npr. epoprostenol) (vidjeti dio 4.2). Nije utvrđena ravnoteža koristi i rizika primjene sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalnog stupnja I prema SZO klasifikaciji.

Ispitivanja sildenafila provedena su u sljedećim oblicima plućne arterijske hipertenzije: primarnoj (idiopatskoj), onoj povezanoj s bolešću vezivnog tkiva i onoj povezanoj s prirođenom bolešću srca (vidjeti dio 5.1). Ne preporučuje se primjena sildenafila u drugim oblicima PAH‑a.

U dugoročnom produljenju ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika opažena je povećana smrtnost u bolesnika koji su primali veće doze od preporučenih. Stoga se u pedijatrijskih bolesnika s PAH‑om ne smiju primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti i dijelove 4.2 i 5.1).

Retinitis pigmentosa

Sigurnost sildenafila nije ispitivana u bolesnika s poznatim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice, kakav je *retinitis pigmentosa* (manji dio tih bolesnika ima genetske poremećaje mrežničnih fosfodiesteraza) te se stoga njegova primjena ne preporučuje.

Vazodilatacijsko djelovanje

Kad propisuju sildenafil, liječnici moraju pažljivo razmotriti hoće li blagi do umjereni vazodilatacijski učinci sildenafila štetno utjecati na bolesnike s određenim podležećim stanjima, kao što su hipotenzija, gubitak tekućine, teška opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke ili autonomna disfunkcija (vidjeti dio 4.4).

Kardiovaskularni faktori rizika

Nakon stavljanja u promet sildenafila u liječenju muške erekcijske disfunkcije prijavljeni su ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, prolaznu ishemijsku ataku, hipertenziju i hipotenziju, koji su bili vremenski povezani s primjenom sildenafila. U većine, ali ne i svih tih bolesnika već su postojali kardiovaskularni faktori rizika. Prijavljeno je da su mnogi od tih događaja nastupili tijekom ili ubrzo nakon spolnog odnosa, a nekoliko ih je prijavljeno ubrzo nakon uzimanja sildenafila bez seksualne aktivnosti. Ne može se utvrditi jesu li ti događaji izravno povezani s tim faktorima rizika ili s drugim faktorima.

Prijapizam

Sildenafil se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomskim deformitetima penisa (poput angulacije, kavernozne fibroze ili Peyronijeve bolesti) i u bolesnika koji pate od nekih stanja koja mogu biti predispozicija za prijapizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

U iskustvu nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeni su produljena erekcija i prijapizam. U slučaju erekcije koja traje dulje od 4 sata, bolesnik treba zatražiti hitnu medicinsku pomoć. Ako se prijapizam ne liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije (vidjeti dio 4.8).

Vazookluzivne krize u bolesnika s anemijom srpastih stanica

Sildenafil se ne smije primjenjivati u bolesnika s plućnom hipertenzijom koja je posljedica anemije srpastih stanica. U jednom su kliničkom ispitivanju događaji vazookluzivnih kriza koje su zahtijevale hospitalizaciju prijavljeni češće u bolesnika koji su primali Revatio nego u onih koji su primali placebo, što je dovelo do prijevremenog prekida tog ispitivanja.

Poremećaji vida

Kod uzimanja sildenafila i drugih inhibitora PDE5 spontano su prijavljeni slučajevi oštećenja vida. Slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, što je rijetko stanje, prijavljeni su spontano u opservacijskim ispitivanjima povezano s unosom sildenafila i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). U slučaju iznenadnog poremećaja vida liječenje lijekom Revatio je potrebno odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje (vidjeti dio 4.3).

Alfa‑blokatori

Savjetuje se oprez kada se sildenafil primjenjuje u bolesnika koji uzimaju alfa‑blokatore jer istodobna primjena može u osjetljivih osoba dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije, bolesnici moraju biti hemodinamički stabilni na terapiji alfa‑blokatorom prije započinjanja liječenja sildenafilom. Liječnici trebaju uputiti bolesnike kako trebaju postupiti u slučaju simptoma posturalne hipotenzije.

Poremećaji krvarenja

Ispitivanja na ljudskim trombocitima pokazuju da sildenafil pojačava antiagregacijski učinak natrijevog nitroprusida *in vitro*. Nema podataka o sigurnosti primjene sildenafila u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnim želučanim vrijedom. Stoga sildenafil u tih bolesnika treba primijeniti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Antagonisti vitamina K

U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom postoji mogućnost povećanog rizika od krvarenja kada se započinje liječenje sildenafilom u bolesnika koji već uzimaju antagonist vitamina K, osobito u onih bolesnika u kojih je plućna arterijska hipertenzija posljedica bolesti vezivnog tkiva.

Venske okluzivne bolesti

Nema podataka o primjeni sildenafila u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s plućnom vensko-okluzivnom bolesti. Međutim, prijavljeni su slučajevi po život opasnog plućnog edema kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) u tih bolesnika. Stoga, pojave li se znakovi plućnog edema kod primjene sildenafila u bolesnika s plućnom hipertenzijom, mora se uzeti u obzir moguću povezanost s vensko-okluzivnom bolesti.

Podaci o pomoćnoj tvari

Film ovojnica tablete sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Revatio 20 mg filmom obložene tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

Primjena sildenafila s bosentanom

Djelotvornost sildenafila u bolesnika već liječenih bosentanom još nije sa sigurnošću dokazana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Istodobna primjena s drugim PDE5 inhibitorima

U bolesnika s PAH-om nije se ispitivala sigurnost i djelotvornost sildenafila primijenjenog istodobno s drugim PDE5 inhibitorima, uključujući i lijek Viagra, te se istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

**4.5** **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Učinci drugih lijekova na sildenafil

*Ispitivanja in vitro*

Sildenafil se prvenstveno metabolizira posredstvom izoformi (CYP) 3A4 (glavni put) i 2C9 (manji put) citokroma P450. Stoga inhibitori tih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafila, dok ga njihovi induktori mogu povećati. Za preporuke o doziranju vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

*Ispitivanja in vivo*

Procijenjeno je istodobno liječenje peroralnim sildenafilom i intravenski primijenjenim epoprostenolom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Djelotvornost i sigurnost sildenafila primijenjenog istodobno s drugim lijekovima za plućnu arterijsku hipertenziju (npr. ambrisentan, iloprost) nije ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stoga se u slučaju istodobne primjene preporučuje oprez.

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene sildenafila i drugih inhibitora PDE5 nije ispitana u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.4).

Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici iz kliničkih ispitivanja u plućnoj arterijskoj hipertenziji ukazala je na smanjen klirens i/ili povećanu bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene kada se ovaj lijek primjenjivao zajedno sa supstratima CYP3A4 i kombinacijom supstrata CYP3A4 i beta‑blokatora. To su bili jedini faktori sa statistički značajnim utjecajem na farmakokinetiku sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Izloženost sildenafilu u bolesnika koji su uzimali supstrate CYP3A4 bila je 43% veća, a u onih koji su uzimali supstrate CYP3A4 s beta‑blokatorima 66% veća u usporedbi s bolesnicima koji nisu uzimali lijekove iz navedenih skupina. Izloženost sildenafilu pri dozi od 80 mg tri puta na dan bila je peterostruko veća u odnosu na izloženost pri dozi od 20 mg tri puta na dan. Ovaj raspon koncentracija obuhvaća povećanje izloženosti sildenafila opaženo u posebno dizajniranim ispitivanjima interakcija s inhibitorima CYP3A4 (osim s najjačim CYP3A4 inhibitorima, primjerice ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirom).

Činilo se da induktori CYP3A4 značajno utječu na farmakokinetiku sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, što je potvrđeno u *in vivo* ispitivanju interakcije s induktorom CYP3A4 bosentanom.

Istodobna primjena bosentana (umjerenog induktora CYP3A4, CYP2C9, a možda i CYP2C19) u dozi od 125 mg dva puta na dan sa sildenafilom u dozi od 80 mg tri puta na dan (u stanju dinamičke ravnoteže) tijekom 6 dana u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem AUC sildenafila od 63%. Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici sildenafila u odraslih bolesnika s PAH-om iz kliničkih ispitivanja, uključujući 12-tjedno ispitivanje za procjenu djelotvornosti i sigurnosti peroralnog sildenafila 20 mg tri puta dnevno koji se dodaje stabilnoj dozi bosentana (62,5 mg – 125 mg dvaput dnevno) pokazala je da se izloženost sildenafilu smanjila kod istodobne primjene bosentana, slično onome što je primijećeno u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Mora se pomno nadzirati djelotvornost sildenafila u bolesnika koji istodobno uzimaju jake induktore CYP3A4, poput karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, gospine trave i rifampicina.

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze ritonavira, koji je veoma jaki inhibitor citokroma P450, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta na dan) sa sildenafilom (jedna doza od 100 mg) povećala je Cmax sildenafila za 300% (4 puta), a AUC sildenafila u plazmi za 1000% (11 puta). Nakon 24 sata su plazmatske razine sildenafila još uvijek bile oko 200 ng/ml, u usporedbi s približno 5 ng/ml kada se sildenafil primjenjivao sam. To je u skladu s izraženim učincima ritonavira na široki spektar supstrata P450. Na temelju ovih farmakokinetičkih rezultata kontraindicirana je istodobna primjena sildenafila s ritonavirom u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze sakvinavira, koji je inhibitor CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže (1200 mg tri puta na dan) sa sildenafilom (jedna doza od 100 mg) povećala je Cmax sildenafila za 140%, a AUC sildenafila za 210%. Sildenafil nije utjecao na farmakokinetiku sakvinavira. Za preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2.

Kada je jedna doza od 100 mg sildenafila primijenjena s umjerenim inhibitorom CYP3A4, eritromicinom, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta na dan tijekom 5 dana), sustavna izloženost sildenafilu (AUC) povećala se za 182%. Za preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2. U zdravih muških dobrovoljaca nije bilo dokaza o utjecaju azitromicina (500 mg na dan tijekom 3 dana) na AUC, Cmax, Tmax, konstantu brzine eliminacije niti kasniji poluvijek sildenafila ili njegovog glavnog metabolita u cirkulaciji. Nije potrebno prilagođavati dozu. Cimetidin (800 mg), inhibitor citokroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, izazvao je povećanje koncentracije sildenafila u plazmi od 56% kada je primijenjen istodobno sa sildenafilom (50 mg) u zdravih dobrovoljaca. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Za očekivati je da će najjači inhibitori CYP3A4, poput ketokonazola i itrakonazola, imati slične učinke kao ritonavir (vidjeti dio 4.3). Očekuje se da će učinak inhibitora CYP3A4 kao što su klaritromicin, telitromicin i nefazodon biti između učinka ritonavira i učinka inhibitora CYP3A4 poput sakvinavira ili eritromicina; pretpostavlja se da će izloženost sedmerostruko porasti. Stoga se preporučuje prilagodba doze kod primjene inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom upućuje na to da istodobna primjena beta-blokatora u kombinaciji sa supstratima CYP3A4 može rezultirati dodatnim povećanjem izloženosti sildenafilu u usporedbi s primjenom samo supstrata CYP3A4.

Sok od grejpa je slab inhibitor CYP3A4 u stijenci crijeva i može izazvati malo povećanje plazmatskih koncentracija sildenafila. Nije potrebno prilagođavati dozu, ali se istodobna primjena sildenafila i soka od grejpa ne preporučuje.

Pojedinačne doze antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) nisu utjecale na bioraspoloživost sildenafila.

Istodobna primjena oralnih kontraceptiva (etinilestradiol 30 µg i levonorgestrel 150 µg) nije utjecala na farmakokinetiku sildenafila.

Nikorandil je hibrid aktivatora kalijevih kanala i nitrata. Zbog komponente nitrata moguća je ozbiljna interakcija sa sildenafilom (vidjeti dio 4.3).

Učinci sildenafila na druge lijekove

*Ispitivanja in vitro*

Sildenafil je slab inhibitor izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 citokroma P450 (IC50 > 150 μm).

Nema podataka o interakciji sildenafila i nespecifičnih inhibitora fosfodiesteraze kao što su teofilin ili dipiridamol.

*Ispitivanja in vivo*

Nisu opažene značajne interakcije kada je sildenafil (50 mg) primijenjen istodobno s tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), koji se oba metaboliziraju pomoću CYP2C9.

Sildenafil nije imao značajan učinak na izloženost atorvastatinu (AUC povećan za 11%), što upućuje na to da sildenafil nema klinički značajan učinak na CYP3A4.

Nisu zabilježene interakcije između sildenafila (jedna doza od 100 mg) i acenokumarola.

Sildenafil (50 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nije pojačao hipotenzivne učinke alkohola u zdravih dobrovoljaca sa srednjom vrijednošću najveće razine alkohola u krvi od 80 mg/dl.

U ispitivanju provedenom sa zdravim dobrovoljcima sildenafil je u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan) povećao AUC bosentana (125 mg dva puta na dan) za 50%. Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici sildenafila iz ispitivanja u odraslih bolesnika s PAH-om kod kojih se kao osnovni lijek primjenjivao bosentan (62,5 mg - 125 mg dva puta na dan) pokazala je povećanje 20% (95% CI: 9,8 - 30,8) AUC bosentana kod istodobne primjene sildenafila u stanju dinamičke ravnoteže (20 mg tri puta na dan) u odnosu na ono zapaženo u zdravih dobrovoljaca kada se istodobno primjenjivao s 80 mg sildenafila tri puta na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U specifičnom ispitivanju interakcije, u kojemu se sildenafil (100 mg) primjenjivao zajedno s amlodipinom u hipertenzivnih bolesnika, zabilježeno je dodatno sniženje sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju iznosilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog tlaka bila su podjednako velika kao i kada se sildenafil primjenjivao sam u zdravih dobrovoljaca.

U tri specifična ispitivanja interakcija, lijekovi alfa-blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg ili 100 mg) su istodobno primijenjeni bolesnicima s benignom hiperplazijom prostate (BHP), stabiliziranima na terapiji doksazosinom. U populacijama bolesnika u ta tri ispitivanja zabilježena je srednja vrijednost dodatnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, odnosno 8/4 mmHg te srednja vrijednost dodatnog sniženja krvnog tlaka u stojećem položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, odnosno 4/5 mmHg. Kada su se sildenafil i doksazosin istodobno primjenjivali u bolesnika stabiliziranih na terapiji doksazosinom, bilo je rijetkih prijava o bolesnicima u kojih se pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Te su prijave uključivale omaglicu i ošamućenost, no ne i sinkopu. Istodobna primjena sildenafila u bolesnika koji uzimaju alfa‑blokatore može u osjetljivih osoba dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije utjecao na farmakokinetiku inhibitora HIV proteaze sakvinavira, koji je supstrat/inhibitor CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže.

Sukladno njegovim poznatim učincima na signalni put dušikovog oksida/cGMP‑a (vidjeti dio 5.1), pokazalo se da sildenafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Stoga je kontraindicirana njegova istodobna primjena s donorima dušikovog oksida ili nitratima u bilo kojem obliku (vidjeti dio 4.3).

Riociguat: Neklinička ispitivanja su pokazala dodatan učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada se PDE5 inhibitori koriste u kombinaciji sa riociguatom. U kliničkim ispitivanjima, riociguat je pokazao da pojačava hipotenzivni učinak PDE5 inhibitora.U ispitivanoj skupini nije dokazan povoljan klinički učinak kombinirane terapije. Istodobna upotreba riociguata sa PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Sildenafil nije imao klinički značajan utjecaj na koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi (etinilestradiol 30 µg i levonorgestrel 150 µg).

Dodavanje jednokratne doze sildenafila sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog tlaka, u usporedbi s primjenom samo sakubitrila/valsartana. Stoga je nužan oprez kada se započne liječenje sildenafilom u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

**4.6** **Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene reproduktivne dobi i kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog nedostatka podataka o učincima lijeka Revatio u trudnica ne preporučuje se primjena lijeka Revatio u žena reproduktivne dobi, osim ako istodobno ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni sildenafila u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću i razvoj embrija i fetusa. Istraživanja na životinjama pokazala su toksičnost za postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Zbog nedostatnih podataka Revatio se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja provedena među dojiljama. Podaci dobiveni od jedne dojilje ukazuju na to da se sildenafil i njegov aktivni metabolit N-dezmetilsildenafil izlučuju u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Nisu dostupni klinički podaci povezani sa štetnim događajima u dojenčadi, ali ne očekuje se da će unesene količine prouzročiti ikakve nuspojave. Liječnici koji propisuju lijek trebaju pažljivo procijeniti majčinu kliničku potrebu za sildenafilom i mogući nastanak bilo kakve nuspojave u dojenčeta.

Plodnost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

**4.7** **Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Revatio umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

S obzirom na to da su u kliničkim ispitivanjima sildenafila prijavljene omaglica i promjene vida, bolesnici moraju biti svjesni kako bi Revatio na njih mogao djelovati prije nego upravljaju vozilom ili rukuju strojevima.

**4.8** **Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

U pivotalnom placebom kontroliranom ispitivanju lijeka Revatio u liječenju plućne arterijske hipertenzije ukupno je 207 bolesnika randomizirano na liječenje lijekom Revatio u dozi od 20 mg, 40 mg ili 80 mg tri puta na dan (TID), dok je 70 bolesnika randomizirano na placebo. Liječenje je trajalo 12 tjedana. Ukupna učestalost prekida liječenja u bolesnika liječenih sildenafilom u dozama od 20 mg, 40 mg i 80 mg TID iznosila je 2,9%, 3,0% odnosno 8,5%, u odnosu na 2,9% kod primjene placeba. Od 277 ispitanika liječenih u pivotalnom ispitivanju, njih je 259 ušlo u dugotrajan produžetak ispitivanja. Primjenjivale su se doze do 80 mg tri puta na dan (4 puta više od preporučene doze od 20 mg tri puta na dan), a nakon 3 godine je 87% od 183 bolesnika liječenih ispitivanim lijekom primalo Revatio u dozi od 80 mg TID.

U placebom kontroliranom ispitivanju lijeka Revatio kao dodatka intravenskoj terapiji epoprostenolom u liječenju plućne arterijske hipertenzije, ukupno su 134 bolesnika liječena lijekom Revatio (u fiksnoj titraciji, počevši od 20 mg, zatim 40 mg te na kraju 80 mg tri puta na dan, ovisno o podnošljivosti) i epoprostenolom, dok je 131 bolesnik primao placebo i epoprostenol. Liječenje je trajalo 16 tjedana. Ukupna učestalost prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 5,2% u bolesnika liječenih sildenafilom/epoprostenolom, u odnosu na 10,7% u bolesnika koji su primali placebo/epoprostenol. Novoprijavljene nuspojave koje su se javljale češće u skupini liječenoj sildenafilom/epoprostenolom bile su okularna hiperemija, zamagljen vid, kongestija nosa, noćno znojenje, bol u leđima i suha usta. Učestalost poznatih nuspojava: glavobolje, crvenila praćenog osjećajem užarenosti ili vrućine, boli u ekstremitetima i edema bila je veća u bolesnika liječenih sildenafilom/epoprostenolom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo/epoprostenol. Od ispitanika koji su završili prvobitno ispitivanje, 242 su ušla u dugoročno produljeno ispitivanje. Primjenjivale su se doze do 80 mg tri puta na dan te je nakon 3 godine 68% od 133 bolesnika liječenih ispitivanim lijekom primalo Revatio u dozi od 80 mg TID.

U ta dva placebom kontrolirana ispitivanja nuspojave su općenito bile blage do umjerene u težini. Najčešće prijavljene nuspojave koje su se javile (10% ili više) kod liječenja lijekom Revatio u odnosu na placebo bile su glavobolja, navale crvenila, dispepsija, proljev i bol u ekstremitetu.

U ispitivanju u kojem su se procjenjivali učinci različitih razina doza sildenafila podaci o sigurnosti primjene za sildenafil u dozi od 20 mg TID (preporučena doza) i za sildenafil u dozi od 80 mg TID (4 puta veća doza od preporučene doze) bili su dosljedni sigurnosnom profilu sildenafila utvrđenom u prethodnim ispitivanjima primjene u odraslih osoba s PAH‑om*.*

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 navedene su nuspojave koje su nastupile u > 1% bolesnika liječenih lijekom Revatio i koje su se javile češće (razlika > 1%) uz primjenu lijeka Revatio u dozama od 20, 40 ili 80 mg TID u pivotalnom ispitivanju ili u kombiniranim podacima iz oba placebom kontrolirana ispitivanja u plućnoj arterijskoj hipertenziji. Nuspojave su navedene po organskim sustavima i kategorijama učestalosti (vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i ≤ 1/100) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Prijave zaprimljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u kurzivu.

**Tablica 1: Nuspojave opažene u odraslih osoba u placebom kontroliranim ispitivanjima primjene sildenafila kod PAH‑a i nakon stavljanja lijeka u promet**

| **MedDRA klasa organskog sustava (v14.0)** | **Nuspojava** |
| --- | --- |
| **Infekcije i infestacije** |  |
| često | celulitis, gripa, bronhitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis |
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** |  |
| često | anemija |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** |  |
| često | retencija tekućine |
| **Psihijatrijski poremećaji** |  |
| često | nesanica, anksioznost |
| **Poremećaji živčanog sustava** |  |
| vrlo često | glavobolja |
| često | migrena, tremor, parestezija, osjećaj žarenja, hipoestezija |
| **Poremećaji oka** |  |
| često | krvarenje mrežnice, oštećenje vida, zamagljen vid, fotofobija, kromatopsija, cijanopsija, iritacija oka, očna hiperemija |
| manje često | smanjena oštrina vida, diplopija, neuobičajeni osjeti u oku |
| nepoznato | *nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija\*, okluzija krvnih žila mrežnice\*, poremećaj vidnog polja\** |
| **Poremećaji uha i labirinta** |  |
| često | vrtoglavica |
| nepoznato | *iznenadni gubitak sluha* |
| **Krvožilni poremećaji** |  |
| vrlo često | navale crvenila |
| nepoznato | *hipotenzija* |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** |  |
| često | epistaksa, kašalj, kongestija nosa |
| **Poremećaji probavnog sustava** |  |
| vrlo često | proljev, dispepsija |
| često | gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, distenzija abdomena, suha usta |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** |  |
| često | alopecija, eritem, noćno znojenje |
| nepoznato | *osip* |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva** |  |
| vrlo često | bol u ekstremitetu |
| često | mialgija, bol u leđima |
| **Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki** |  |
| manje često | ginekomastija |
| nepoznato | *prijapizam, pojačana erekcija* |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** |  |
| često | pireksija |

\* Ove nuspojave prijavljene su u bolesnika koji su uzimali sildenafil za liječenje muške erekcijske disfunkcije.

Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranom ispitivanju lijeka Revatio u bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom ukupno su 174 bolesnika tri puta na dan primala nisku (10 mg u bolesnika tjelesne težine > 20 kg; niti jedan bolesnik tjelesne težine ≤ 20 kg nije primao nisku dozu), srednju (10 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 8‑20 kg, 20 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20‑45 kg, 40 mg u bolesnika tjelesne težine > 45 kg) ili visoku dozu (20 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 8‑20 kg, 40 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20‑45 kg; 80 mg u bolesnika tjelesne težine > 45 kg) lijeka Revatio, dok je 60 bolesnika primalo placebo.

Profil nuspojava opažen u ovom pedijatrijskom ispitivanju bio je uglavnom u skladu s onim zabilježenim u odraslih osoba (vidjeti prethodnu tablicu). Najčešće nuspojave (sa učestalošću ≥ 1%) u bolesnika liječenih lijekom Revatio (u kombiniranom liječenju) i sa učestalošću > 1% u odnosu na bolesnike na placebu bile su vrućica, infekcija gornjih dišnih puteva (svaki 11,5%), povraćanje (10,9%), pojačana erekcija (uključujući spontanu erekciju spolovila u muških bolesnika) (9%), mučnina, bronhitis (svaki 4,6%), faringitis (4,0%), curenje iz nosa (3,4%), pneumonija i rinitis (svaki 2,9%).

Od 234 pedijatrijskih ispitanika liječenih u kratkotrajnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, 220 ispitanika ušlo je u dugotrajan produžetak ispitivanja. Ispitanici na aktivnoj terapiji sildenafilom nastavili su s istim režimom liječenja, dok su oni koji su bili u skupini koja je primala placebo u kratkotrajnom ispitivanju bili ponovno randomizirani na liječenje sildenafilom.

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom trajanja kratkotrajnog i dugotrajnog ispitivanja bile su u pravilu slične nuspojavama koje su opažene u samom kratkotrajnom ispitivanju. Nuspojave prijavljene u >10% od 229 ispitanika liječenih sildenafilom (skupina koja je primala kombiniranu dozu, uključujući 9 bolesnika koji nisu nastavili u dugotrajnom ispitivanju) bile su infekcija gornjih dišnih puteva (31%), glavobolja (26%), povraćanje (22%), bronhitis (20%), faringitis (18%), pireksija (17%), proljev (15%), gripa i epistaksa (svaki 12%). Većina nuspojava bila je blage ili umjerene težine.

Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 94 (41%) od 229 ispitanika koji su primali sildenafil. Od 94 ispitanika koji su prijavili ozbiljnu nuspojavu, 14/55 (25,5%) ispitanika bili su u skupini s niskom dozom, 35/74 (47,3%) u skupini sa srednjom dozom, i 45/100 (45%) u skupini s visokom dozom. Najčešća ozbiljna nuspojava koje se pojavila s učestalošću od ≥1% bolesnika koji su primali sildenafil (kombinirane doze) bila je pneumonija (7,4%), srčano zatajenje, plućna hipertenzija (svaki 5,2%), infekcije gornjeg dišnog sustava (3,1%), zatajenje desnog ventrikula, gastroenteritis (svaki 2,6%), sinkopa, bronhitis, bronhopneumonija, plućna arterijska hipertenzija (svaki 2,2%), bol u prsnom košu, zubni karijes (svaki 1,7%) i kardiogeni šok, virusni gastroenteritis, infekcija urinarnog trakta (svaki 1,3%).

Sljedeće ozbiljne nuspojave, za koje se smatra da su povezane s terapijom su enterokolitis, konvulzije, preosjetljivost, stridor, hipoksija, neurosenzorna gluhoća i ventrikularna aritmija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9** **Predoziranje**

U ispitivanjima na dobrovoljcima s primjenom jedne doze do 800 mg nuspojave su bile slične onima opaženima pri nižim dozama, ali se povećala stopa incidencije i težina. Kod primjene pojedinačnih doza od 200 mg povećala se incidencija nuspojava (glavobolja, navale crvenila, omaglica, dispepsija, kongestija nosa i promjene vida).

U slučaju predoziranja, po potrebi se moraju primijeniti standardne suportivne mjere. Nije za očekivati da će se dijalizom ubrzati klirens jer se sildenafil u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi i ne eliminira se mokraćom.

**5.** **FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1** **Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Urologici; lijekovi koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije, ATK oznaka: G04BE03.

Mehanizam djelovanja

Sildenafil je jak i selektivan inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). PDE5 je enzim odgovoran za razgradnju cGMP‑a. Osim u kavernoznom tijelu penisa, enzim PDE5 se nalazi i u plućnim krvnim žilama*.* Sildenafil, stoga, povećava koncentracije cGMP‑a u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila u plućima, što dovodi do njihova opuštanja. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom to može dovesti do vazodilatacije plućnih krvnih žila te, u manjoj mjeri, do vazodilatacije u sistemskom krvotoku.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da sildenafil selektivno djeluje na enzim PDE5. Njegov učinak na PDE5 snažniji je nego na druge poznate fosfodiesteraze. Selektivnost za PDE5 je 10 puta veća nego za PDE6, enzim odgovoran je za fototransdukciju u mrežnici. Sildenafil je 80 puta selektivniji za PDE5 nego za PDE1, a više nego 700 puta selektivniji za PDE5 nego za PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebice, sildenafil ima više od 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, izoformu fosfodiesteraze specifičnu za ciklički adenozin monofosfat (cAMP), koja je uključena u kontrolu kontraktilnosti srca.

Sildenafil uzrokuje blago i prolazno sniženje sistemskog krvnog tlaka, koje u većini slučajeva ne izaziva kliničke učinke. Nakon kronične primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika sa sistemskom hipertenzijom, srednju vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti činilo je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za 9,4 mmHg, odnosno 9,1 mmHg. Nakon kronične primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom opaženi su slabiji učinci na sniženje krvnog tlaka (sniženje i sistoličkog i dijastoličkog tlaka za 2 mmHg). Pri preporučenoj dozi od 20 mg tri puta na dan nije zabilježeno sniženje ni sistoličkog, niti dijastoličkog tlaka.

Primjena jednokratne peroralne doze sildenafila do 100 mg u zdravih dobrovoljaca nije proizvela klinički značajne učinke na EKG‑u. Nakon dugotrajne primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom nisu prijavljeni klinički značajni učinci na EKG.

U ispitivanju hemodinamičkih učinaka jedne peroralne doze od 100 mg sildenafila u 14 bolesnika s teškom bolešću koronarnih arterija (stenoza > 70% u barem jednoj koronarnoj arteriji), srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka u mirovanju snižena je za 7%, a dijastoličkog za 6% u odnosu na početne vrijednosti. Srednja vrijednost plućnog sistoličkog krvnog tlaka snižena je za 9%. Sildenafil nije pokazao učinak na minutni volumen srca i nije ometao protok krvi kroz stenozirane koronarne arterije.

Primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi u nekih je ispitanika otkriven blag i prolazan poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena) 1 sat nakon primjene doze od 100 mg. Nakon 2 sata od primjene doze ti učinci više nisu bili primjetni. Pretpostavlja se da je mehanizam ove promjene u razlikovanju boja povezan s inhibicijom enzima PDE6, koji je uključen u fototransdukcijsku kaskadu u mrežnici. Sildenafil nema učinka ni na oštrinu vida, niti na osjetljivost na kontraste. U malom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s dokumentiranom, ranom, dobno uvjetovanom degeneracijom makule (n = 9), sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije pokazao značajne promjene u provedenim testovima vida (oštrina vida, Amslerova mreža, razlikovanje boja simulacijom semafora, Humphreyev perimetar i fotostres test).

Klinička djelotvornost i sigurnost

*Djelotvornost u odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH)*

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 278 bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom, PAH‑om povezanim s bolešću vezivnog tkiva i PAH‑om koji je nastao nakon kirurškog popravka prirođenih srčanih lezija. Bolesnici su randomizirani u jednu od četiri terapijske skupine da primaju placebo, sildenafil u dozi od 20 mg, sildenafil u dozi od 40 mg ili sildenafil u dozi od 80 mg tri puta na dan. Od 278 randomiziranih bolesnika, 277 ih je primilo najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka. Populaciju uključenu u ispitivanje činilo je 68 (25%) muškaraca i 209 (75%) žena, prosječne dobi od 49 godina (raspon: 18 do 81 godina), a početna 6‑minutna postignuta udaljenost hodom bila je između 100 i 450 metara (prosječno: 344 metra). 175 uključenih bolesnika (63%) imalo je dijagnozu primarne plućne hipertenzije, 84 (30%) dijagnozu PAH‑a povezanog s bolešću vezivnog tkiva, a 18 (7%) dijagnozu PAH‑a nastalog nakon kirurškog popravka prirođenih srčanih lezija. Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja II (107/277, 39%) ili III (160/277, 58%) prema klasifikaciji SZO. Srednja vrijednost 6‑minutne postignute udaljenosti hodom na početku ispitivanja iznosila je 378 metara kod funkcionalnog stupnja II te 326 metara kod funkcionalnog stupnja III. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja I (1/277; 0,4%) ili IV (9/277; 3%). Bolesnici s istisnom frakcijom lijeve klijetke od < 45% ili frakcijom skraćenja lijeve klijetke od < 0,2 nisu ispitivani.

Sildenafil (ili placebo) se dodavao bolesnikovoj osnovnoj terapiji, koja je mogla uključivati kombinaciju antikoagulansa, digoksina, blokatora kalcijevih kanala, diuretike ili kisik. Nije bila dopuštena primjena prostaciklina, analoga prostaciklina ni antagonista endotelinskih receptora kao dodatne terapije, kao ni nadomještanje arginina. U ispitivanje nisu uključeni bolesnici koji nisu odgovorili na prethodno liječenje bosentanom.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena od početne 6‑minutne postignute udaljenosti hodom (engl. *6*‑*minute walk distance,* 6MWD) u 12. tjednu. Statistički značajno povećanje 6MWD‑a zabilježeno je u svim trima skupinama koje su primale različite doze sildenafila u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Povećanje 6MWD‑a korigirano za placebo iznosilo je 45 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 20 mg TID, 46 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 40 mg TID te 50 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 80 mg TID. Učinak se nije značajno razlikovao između različitih doza sildenafila. U bolesnika čiji je početni 6MWD bio < 325 metara opažena je poboljšana djelotvornost kod primjene viših doza (poboljšanje korigirano za placebo za 58 metara pri dozi od 20 mg TID, za 65 metara pri dozi od 40 mg TID te za 87 metara pri dozi od 80 mg TID).

Prilikom analize prema SZO funkcionalnom stupnju opaženo je statistički značajno povećanje 6MWD‑a u skupini koja je primala dozu od 20 mg. Opaženo povećanje korigirano za placebo je u funkcionalnom stupnju II iznosilo 49 metara (p = 0,0007), a u stupnju III 45 metara (p = 0,0031).

Poboljšanje 6MWD‑a bilo je vidljivo nakon 4 tjedna liječenja i taj je učinak bio održan u 8. i u 12. tjednu. Rezultati su u pravilu bili dosljedni u podskupinama prema etiologiji (primarni i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva), funkcionalnom stupnju po SZO‑u, spolu, rasi, lokaciji, prosječnom plućnom arterijskom tlaku i indeksu plućnog krvožilnog otpora.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika na svim dozama sildenafila postignuto je statistički značajno sniženje srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka i plućnog krvožilnog otpora. Učinci liječenja na srednju vrijednost plućnog arterijskog tlaka, korigirani za placebo, bili su ‑2,7 mmHg (p = 0,04) kod primjene sildenafila u dozi od 20 mg TID, ‑3,0 mmHg (p = 0,01) kod primjene sildenafila u dozi od 40 mg TID te ‑5,1 mmHg (p < 0,0001) kod primjene sildenafila u dozi od 80 mg TID. Učinci liječenja na plućni krvožilni otpor, korigirani za placebo, bili su ‑178 dyn.s/cm5 (p=0,0051) kod primjene sildenafila u dozi od 20 mg TID, ‑195 dyn.s/cm5 (p=0,0017) kod primjene sildenafila u dozi od 40 mg TID te ‑320 dyn.s/cm5 (p < 0,0001) kod primjene sildenafila u dozi od 80 mg TID. Postotno smanjenje plućnog krvožilnog otpora nakon 12 tjedana primjene sildenafila u dozama od 20 mg, 40 mg odnosno 80 mg TID (11,2%, 12,9% odnosno 23,3%) bilo je razmjerno veće od smanjenja sustavnog krvožilnog otpora (7,2%, 5,9%, odnosno 14,4%). Nije poznat učinak sildenafila na smrtnost.

Poboljšanje za najmanje jedan SZO funkcionalni stupanj pokazao je u 12. tjednu veći postotak bolesnika na svakoj dozi sildenafila (tj. u 28% ispitanika koji su primali dozu od 20 mg, u 36% koji su primali dozu od 40 mg i u 42% ispitanika koji su primali dozu od 80 mg TID), u usporedbi s placebom (7%). Odgovarajući omjeri izgleda bili su 2,92 (p = 0,0087), 4,32 (p = 0,0004) i 5,75 (p < 0,0001).

*Podaci o dugoročnom preživljenju u populaciji prethodno neliječenih bolesnika*

Bolesnici uključeni u pivotalno ispitivanje bili su pogodni za ulazak u dugotrajan produžetak otvorenog ispitivanja. Nakon 3 godine je 87% bolesnika primalo dozu od 80 mg TID. U pivotalnom je ispitivanju lijekom Revatio liječeno ukupno 207 bolesnika te je procjenjivano njihovo dugoročno preživljenje tijekom najmanje 3 godine. U ovoj je populaciji jednogodišnje preživljenje procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom iznosilo 96%, dvogodišnje 91%, a trogodišnje 82%. U bolesnika sa SZO funkcionalnim stupnjem II na početku ispitivanja jednogodišnje je preživljenje iznosilo 99%, dvogodišnje 91%, a trogodišnje 84%, dok je u bolesnika sa SZO funkcionalnim stupnjem III jednogodišnje preživljenje iznosilo 94%, dvogodišnje 90%, a trogodišnje 81%.

*Djelotvornost u odraslih bolesnika s PAH‑om (kada se primjenjuje u kombinaciji s epoprostenolom)*

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s 267 bolesnika s PAH‑om koji su bili stabilizirani na intravenskoj terapiji epoprostenolom. Obuhvaćeni su bili bolesnici s primarnom plućnom arterijskom hipertenzijom (212/267, 79%) i PAH‑om povezanim s bolešću vezivnog tkiva (55/267, 21%). Većina bolesnika imala je bolest funkcionalnog stupnja II (68/267, 26%) ili III (175/267, 66%) prema SZO klasifikaciji. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja I (3/267, 1%) ili IV (16/267, 6%), dok za nekoliko bolesnika nije bio poznat funkcionalni stupanj bolesti (5/267, 2%). Bolesnici su randomizirani na placebo ili sildenafil (u fiksnoj titraciji počevši od 20 mg, zatim 40 mg te na kraju 80 mg tri puta na dan, ovisno o podnošljivosti) u kombinaciji s epoprostenolom koji se primjenjivao intravenski.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena od početne do 6‑minutne udaljenosti hodom postignute u 16. tjednu. Ustanovljena je statistički značajna korist primjene sildenafila u usporedbi s placebom u 6‑minutnoj postignutoj udaljenosti hodom. Opaženo je prosječno, za placebo korigirano povećanje prehodane udaljenosti od 26 metara u korist sildenafila (95% CI: 10,8; 41,2) (p = 0,0009). U bolesnika koji su na početku ispitivanja mogli prehodati udaljenost od ≥ 325 metara, učinak liječenja iznosio je 38,4 metra u korist sildenafila; u bolesnika koji su na početku ispitivanja mogli prehodati udaljenost od < 325 metara, učinak liječenja iznosio je 2,3 metra u korist placeba. U bolesnika s primarnim PAH‑om je učinak liječenja bio 31,1 metar, u usporedbi sa 7,7 metara u bolesnika s PAH‑om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. S obzirom na mali uzorak, razlika u rezultatima između ovih randomizacijskih podskupina mogla je nastati slučajno.

U bolesnika liječenih sildenafilom postignuto je statistički značajno sniženje srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Opažena je srednja, placebo korigirana vrijednost učinka liječenja od ‑3,9 mmHg u korist sildenafila (95% CI: ‑5,7; ‑2,1) (p = 0,00003). Sekundarni ishod bilo je vrijeme do kliničkog pogoršanja, definirano kao vrijeme od randomizacije do prve pojave događaja kliničkog pogoršanja (smrt, presađivanje pluća, uvođenje liječenja bosentanom ili kliničko pogoršanje koje je zahtijevalo promjenu terapije epoprostenolom). Liječenje sildenafilom značajno je odgodilo vrijeme do kliničkog pogoršanja PAH‑a u usporedbi s placebom (p = 0,0074). U skupini koja je primala placebo, epizode kliničkog pogoršanja doživjela su 23 ispitanika (17,6%) u usporedbi s 8 ispitanika u skupini liječenoj sildenafilom (6,0%).

Podaci o dugoročnom preživljenju u ispitivanju u kojem se kao osnovni lijek primjenjivao epoprostenol

Bolesnici uključeni u ispitivanje dodatnog liječenja epoprostenolom bili su pogodni za ulazak u dugotrajan produžetak otvorenog ispitivanja. Nakon 3 godine je 68% bolesnika primalo dozu od 80 mg TID. U inicijalnom su ispitivanju lijekom Revatio liječena ukupno 134 bolesnika te je praćeno njihovo dugoročno preživljenje tijekom najmanje 3 godine. U ovoj je populaciji jednogodišnje preživljenje procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom iznosilo 92%, dvogodišnje 81%, a trogodišnje 74%.

Djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s PAH-om (kada se primjenjuje u kombinaciji s bosentanom)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 103 klinički stabilna bolesnika s PAH-om (WHO FC II i III) liječenih bosentanom najmanje tri mjeseca. Bolesnici s PAH-om uključivali su one s primarnim PAH-om i one s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. Bolesnici su randomizirani u skupine sa placebom ili sa sildenafilom (20 mg tri puta na dan) u kombinaciji s bosentanom (62,5-125 mg dva puta na dan). Primarni ishod za djelotvornost bila je promjena od početne do vrijednosti 6MWD-a u 12. tjednu. Rezultati pokazuju da nema značajne razlike u srednjoj vrijednosti promjene u 6MWD-u u odnosu na početne vrijednosti između sildenafila (20 mg tri puta na dan) i placeba (13,62 m (95% CI: -3,89 do 31,12) odnosno 14,08 m (95% CI: -1,78 do 29,95)).

Razlike u 6MWD-u zapažene su između bolesnika s primarnim PAH-om i bolesnika s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. Za ispitanike s primarnim PAH-om (67 ispitanika), srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti bile su 26,39 m (95% CI: 10,70 do 42,08) za skupinu koja je primala sildenafil odnosno 11,84 m (95% CI: -8,83 do 32,52) za skupinu koja je primala placebo. Međutim, za ispitanike s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva (36 ispitanika), srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti bile su -18,32 m (95% CI: -65,66 do 29,02) za skupinu koja je primala sildenafil odnosno 17,50 m (95% CI: -9,41 do 44,41), za skupinu koja je primala placebo.

Ukupno rečeno, općenito su nuspojave bile slične između dvije terapijske skupine (sildenafil plus bosentan u odnosu na sam bosentan) i sukladne poznatom sigurnosnom profilu sildenafila kada je primijenjen kao monoterapija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Učinci na smrtnost u odraslih osoba s PAH‑om

Ispitivanje za istraživanje učinaka različitih razina doza sildenafila na smrtnost u odraslih osoba s PAH‑om provedeno je nakon opažanja većeg rizika od smrtnosti u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali visoku dozu sildenafila TID, na temelju tjelesne težine, u usporedbi s onim bolesnicima koji su uzimali nižu dozu u dugotrajnom produžetku pedijatrijskog kliničkog ispitivanja (vidjeti ispod dio „Pedijatrijska populacija“ – *„Plućna arterijska hipertenzija“* – „Podaci iz dugotrajnog produžetka ispitivanja“).

Ispitivanje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama u 385 odraslih osoba s PAH‑om. Bolesnici su bili nasumice dodijeljeni u omjeru 1:1:1 jednoj od tri skupine formirane prema doziranju (5 mg TID (4 puta niža doza od preporučene doze), 20 mg TID (preporučena doza) i 80 mg TID (4 puta veća doza od preporučene doze)). Ukupno, većina ispitanika nije prethodno bila liječena radi PAH‑a (83,4 %). Kod većine ispitanika je etiologija PAH‑a bila idiopatska (71,7 %). Najčešća funkcionalna klasa prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) bila je funkcionalna klasa III (57,7 % ispitanika). Sve tri ispitivane skupine bile su dobro uravnotežene s obzirom na početne vrijednosti demografskih karakteristika podskupina vezane uz povijest liječenja PAH‑a i etiologiju PAH‑a, kao i kategorije funkcionalnih klasa prema kriterijima SZO‑a.

Stope smrtnosti iznosile su 26,4 % (n = 34) za dozu od 5 mg TID, 19,5 % (n = 25) za dozu od 20 mg TID i 14,8 % (n = 19) za dozu od  80 mg TID.

Pedijatrijska populacija

*Plućna arterijska hipertenzija*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju raspona doza s paralelnim skupinama liječena su ukupno 234 ispitanika u dobi od 1 do 17 godina. Ispitanici (38% muškog i 62% ženskog spola) su imali tjelesnu težinu ≥ 8 kg, a imali su primarnu plućnu hipertenziju (PPH) [33%] ili PAH kao posljedicu prirođene bolesti srca [sistemsko-plućni spoj u 37%, a kirurški zahvat u 30% slučajeva]. U tom ispitivanju, 63 od 234 (27%) bolesnika bila su mlađa od 7 godina (niska doza sildenafila = 2; srednja doza = 17; visoka doza = 28; placebo = 16), dok je 171 od 234 (73%) bolesnika imao 7 ili više godina (niska doza sildenafila = 40; srednja doza = 38, visoka doza = 49; placebo = 44). Većina ispitanika imala je bolest funkcionalnog stupnja I (75/234, 32%) ili II (120/234, 51%) prema SZO klasifikaciji. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja III (35/234, 15%) ili IV (1/234, 0,4%), dok za nekoliko bolesnika nije bio poznat funkcionalni stupanj bolesti.

Bolesnici prethodno nisu primali terapiju specifičnu za PAH, a u ispitivanju nije bila dopuštena primjena prostaciklina, analoga prostaciklina i antagonista endotelinskih receptora kao ni uzimanje nadomjestaka arginina, nitrata, alfa-blokatora i jakih inhibitora izoenzima CYP3A4 citokroma P450.

Primarni cilj ispitivanja bio je procijeniti djelotvornost 16‑tjednog kroničnog peroralnog liječenja sildenafilom u pedijatrijskih ispitanika na poboljšanje tjelesne sposobnosti, mjereno testom srčano-plućnog opterećenja (CPET test) u ispitanika koji su s obzirom na stupanj razvoja bili sposobni izvesti taj test (n = 115). Sekundarni ishodi obuhvaćali su praćenje hemodinamičkog statusa, procjenu simptoma, SZO funkcionalni stupanj, promjene osnovne terapije i mjerila kvalitete života.

Ispitanici su razvrstani u jednu od tri skupine koje su primale sildenafil: nisku (10 mg), srednju (10‑40 mg) ili visoku dozu (20‑80 mg) lijeka Revatio tri puta na dan, ili u skupinu koja je primala placebo. Stvarne primijenjene doze unutar pojedine skupine su ovisile o tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti dio 4.8). Udio ispitanika koji su na početku liječenja primali potpornu terapiju (antikoagulanse, digoksin, blokatore kalcijevih kanala, diuretike i/ili kisik) bio je podjednak u kombiniranoj skupini liječenoj sildenafilom (47,7%) i skupini koja je primala placebo (41,7%).

Primarni ishod bila je za placebo korigirana postotna promjena vršne vrijednosti VO2 od početka ispitivanja do 16. tjedna, procijenjena CPET testom u skupinama koje su primale kombinirane doze (Tablica 2). CPET test se mogao provesti u ukupno 106 od 234 ispitanika (45%), koji su obuhvaćali djecu u dobi od ≥ 7 godina i razvojno sposobnu za izvođenje testa. U djece mlađe od 7 godina (kombinirane doze sildenafila = 47; placebo = 16) mogli su se procijeniti samo sekundarni ishodi. Srednja vrijednost vršnog volumena potrošnje kisika (VO2) na početku ispitivanja bila je usporediva u svim skupinama liječenima sildenafilom (17,37 do 18,03 ml/kg/min), a nešto veća u skupini koja je primala placebo (20,02 ml/kg/min). Rezultati glavne analize (kombinirane doze sildenafila u odnosu na placebo) nisu bili statistički značajni (p = 0,056) (vidjeti Tablicu 2). Procijenjena razlika između srednje doze sildenafila i placeba iznosila je 11,33% (95% CI: 1,72 do 20,94) (vidjeti Tablicu 2).

**Tablica 2: Za placebo korigirana postotna (%) promjena vršnog VO2 u odnosu na početne vrijednosti po aktivno liječenim skupinama**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijska skupina** | **Procijenjena razlika** | **Interval pouzdanosti 95%** |
| **Niska doza**  **(n = 24)** | 3,81 | ‑6,11; 13,73 |
| **Srednja doza**  **(n = 26)** | 11,33 | 1,72; 20,94 |
| **Visoka doza**  **(n = 27)** | 7,98 | ‑1,64; 17,60 |
| **Skupine s kombiniranim dozama (n = 77)** | 7,71  (p = 0,056) | ‑0,19; 15,60 |

*n = 29 za skupinu koja je primala placebo*

*Procjene se temelje na metodi ANCOVA, uz prilagodbe za kovarijante: vršni VO2 na početku ispitivanja, etiologija i težinska skupina*

Opažena su s dozom povezana poboljšanja indeksa plućnog krvožilnog otpora i srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka. U skupini koja je primala srednju dozu sildenafila uočeno je smanjenje indeksa plućnog krvožilnog otpora u odnosu na placebo za 18% (95% CI: 2% do 32%), a u skupini koja je primala visoku dozu smanjenje za 27% (95% CI: 14% do 39%), dok u skupini koja je primala nisku dozu sildenafila nije zabilježena značajna razlika u odnosu na placebo (razlika od 2%). Promjena srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka od početne vrijednosti je u skupini koja je primala srednju dozu sildenafila iznosila ‑3,5 mmHg (95% CI: ‑8,9, 1,9), a u skupini koja je primala visoku dozu ‑7,3 mmHg (95% CI: ‑12,4, ‑2,1) u odnosu na placebo, dok se u skupini koja je primala nisku dozu sildenafila pokazala mala razlika od skupine koja je primala placebo (razlika od 1,6 mmHg). Poboljšanje srčanog indeksa opaženo je u sve tri skupine liječene sildenafilom u odnosu na placebo: 10% u skupini koja je primala nisku dozu, 4% u skupini koja je primala srednju dozu i 15% u skupini koja je primala visoku dozu sildenafila.

Značajna poboljšanja u pogledu funkcionalnog stupnja bolesti u odnosu na placebo postigli su samo ispitanici na visokoj dozi sildenafila. Omjer izgleda u odnosu na placebo iznosio je 0,6 (95% CI: 0,18; 2,01) za skupinu koja je primala nisku dozu sildenafila, 2,25 (95% CI: 0,75; 6,69) za skupinu koja je primala srednju dozu sildenafila, odnosno 4,52 (95% CI: 1,56, 13,10) za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafila.

Podaci iz dugotrajnog produžetka ispitivanja

Od 234 pedijatrijskih ispitanika liječenih u kratkotrajnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, 220 ispitanika ušlo je u dugotrajan produžetak ispitivanja. Ispitanici koji su bili u skupini koja je primala placebo u kratkotrajnom ispitivanju, bili su ponovno randomizirani za liječenje sildenafilom; ispitanici tjelesne težine ≤ 20 kg uključeni su u skupine sa srednjom ili visokom dozom (1:1), a ispitanici tjelesne težine > 20 kg uključeni su u skupine s niskom, srednjom ili visokom dozom (1:1:1). Od ukupno 229 ispitanika koji su primali sildenafil, 55 ispitanika bilo je u skupini s niskom, 74 ispitanika u skupini sa srednjom i 100 ispitanika u skupini s visokom dozom. Tijekom kratkotrajnog i dugotrajnog ispitivanja, ukupno trajanje liječenja od početka dvostruko slijepog ispitivanja za pojedine bolesnike kretalo se u rasponu od 3 do 3129 dana. U skupini liječenoj sildenafilom, medijan trajanja liječenja sildenafilom bio je 1696 dana (izuzevši 5 ispitanika koji su primali placebo u dvostruko slijepom ispitivanju i nisu liječeni u dugotrajnom produžetku ispitivanja).

Kaplan-Meierove procjene trogodišnjeg preživljenja u bolesnika tjelesne težine > 20 kg na početku ispitivanja bile su: 94% za skupinu koja je primala nisku dozu, 93% za skupinu koja je primala srednju dozu i 85% za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafila. U bolesnika tjelesne težine ≤ 20 kg na početku ispitivanja procjene preživljenja bile su: 94% za skupinu koja je primala srednju dozu i 93% za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafila (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tijekom provođenja ispitivanja, prijavljena su ukupno 42 smrtna slučaja. 37 smrtnih slučajeva nastupilo je prije odluke Povjerenstva za praćenje podataka o smanjivanju doze u ispitanika, na temelju opažene neravnoteže u smrtnosti kod povećanja doza sildenafila. Od tih 37 smrtnih slučajeva, broj (%) smrtnih slučajeva bio je 5/55 (9,1%) u skupini s niskom, 10/74 (13,5%) u skupini sa srednjom i 22/100 (22%) u skupini s visokom dozom sildenafila. Naknadno je prijavljeno još 5 smrtnih slučajeva. Uzroci smrti bili su povezani s PAH-om. U pedijatrijskih bolesnika s PAH-om ne smiju se primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Vršni VO2 ocijenjen je nakon godinu dana od početka placebom kontroliranog ispitivanja. Od ispitanika liječenih sildenafilom koji su bili razvojno sposobni za izvođenje CPET testa, u 59/114 ispitanika (52%) nije pokazao pogoršanje vršnog VO2 od početka uzimanja sildenafila. Slično tomu, u 191 od 229 ispitanika (83%) koji su primali sildenafil, funkcionalni stupanj bolesti po SZO‑u procijenjen nakon godine dana održao se ili poboljšao.

*Perzistentna plućna hipertenzija u novorođenčadi*

Randomizirano dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s dvije paralelne skupine, bilo je provedeno u 59 novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta (engl. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) ili hipoksičnim zatajenjem pluća (engl. *hypoxic respiratory failure*, HRF) u riziku za PPHN s oksigenacijskim indeksom (OI) >15 i <60. Primarni cilj je bio procjena djelotvornosti i sigurnosti i.v. sildenafila kad je dodan inhalacijskom dušikovom oksidu u usporedbi sa dušikovim oksidom kad je primijenjen sam.

Koprimarne mjere ishoda bile su stopa neuspjeha u liječenju, definiranog kao potreba za dodatnim liječenjem PPHN, potreba za izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), ili smrt tijekom trajanja ispitivanja; kao i trajanje liječenja inhalacijskim dušikovim oksidom (iNO) nakon početka i.v. primjene ispitivanog lijeka bolesnicima koji nisu imali neuspjeh u liječenju. Razlika u stopi neuspjeha u liječenju nije bila statistički značajna između dvije liječene skupine (27,6% u skupini koja je primala iNO + i.v. sildenafil i 20,0% u skupini koja je primala iNO + placebo). Za bolesnike koji nisu imali neuspjeh u liječenju, srednja vrijednost trajanja primjene iNO terapije nakon početka i.v. primjene ispitivanog lijeka bila je ista, otprilike 4,1 dan, za obje skupine.

Štetni događaji nastali tijekom liječenja i ozbiljni štetni događaji prijavljeni su kod 22 (75,9%) odnosno 7 (24,1%) ispitanika u skupini liječenoj sa iNO + i.v. sildenafil, i kod 19 (63,3%) odnosno 2 (6,7%) ispitanika u skupini liječenoj sa iNO + placebo. Najčešće prijavljeni štetni događaji nastali tijekom liječenja u skupini liječenoj sa iNO + i.v. sildenafil bili su hipotenzija (8 [27,6%] ispitanika),  hipokalemija (7 [24,1%] ispitanika), anemija i sindrom apstinencije od lijeka (4 [13,8%] ispitanika) te bradikardija (3 [10,3%] ispitanika), dok su u skupini liječenoj sa iNO + placebo prijavljeni štetni događaji bili pneumotoraks (4 [13,3%] ispitanika), anemija, edem, hiperbilirubinemija, povećane vrijednosti C-reaktivnog proteina i hipotenzija (3 [10,0%] ispitanika) (vidjeti dio 4.2).

**5.2** **Farmakokinetička svojstva**

Apsorpcija

Sildenafil se brzo apsorbira. Maksimalne opažene koncentracije u plazmi dostižu se u roku od 30 do 120 minuta (medijan 60 minuta) nakon primjene peroralne doze natašte. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti nakon peroralne primjene je 41% (raspon 25‑63%). Nakon peroralne primjene sildenafila tri puta na dan, AUC i Cmax povećavaju se razmjerno dozi u rasponu doza od 20 do 40 mg. Nakon peroralne primjene doze od 80 mg tri puta na dan opažen je porast koncentracije sildenafila u plazmi veći od proporcionalnog dozi. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom je bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene doze od 80 mg tri puta na dan bila u prosjeku 43% (90% CI: 27% ‑ 60%) veća u usporedbi s nižim dozama.

Kada se sildenafil uzima s hranom, brzina apsorpcije se smanjuje, uz srednju vrijednost odgode Tmax za 60 minuta i prosječno smanjenje Cmax za 29%; međutim, nema značajnog utjecaja na stupanj apsorpcije (AUC smanjen za 11%).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije sildenafila u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) je 105 l, što ukazuje na to da se on raspodjeljuje u tkiva. Nakon peroralnih doza od 20 mg tri puta na dan, srednja vrijednost najveće ukupne koncentracije sildenafila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 113 ng/ml. Sildenafil i njegov glavni N‑dezmetil metabolit u cirkulaciji se približno 96% vežu za proteine plazme. Vezanje za proteine ne ovisi o ukupnoj koncentraciji lijeka.

Biotransformacija

Sildenafil se pretežno metabolizira pomoću jetrenih mikrosomalnih izoenzima CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (manji put). Glavni metabolit u cirkulaciji nastaje N‑demetilacijom sildenafila. Ovaj metabolit ima profil selektivnosti za fosfodiesteraze sličan sildenafilu, a njegova *in vitro* potencija za PDE5 iznosi oko 50% potencije osnovnog spoja. N‑dezmetil metabolit se dalje metabolizira, uz terminalni poluvijek od približno 4 sata. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom plazmatske koncentracije N‑dezmetil metabolita iznose približno 72% koncentracije sildenafila nakon primjene doze od 20 mg tri puta na dan (što čini doprinos od 36% farmakološkim učincima sildenafila). Nije poznat posljedični učinak na djelotvornost.

Eliminacija

Ukupan klirens sildenafila iz tijela iznosi 41 l/h, uz posljedični poluvijek u terminalnoj fazi od 3‑5 sati. Nakon peroralne ili intravenske primjene sildenafil se izlučuje u obliku metabolita pretežito fecesom (oko 80% primijenjene peroralne doze) te u manjoj mjeri mokraćom (oko 13% primijenjene peroralne doze).

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

*Starije osobe*

Zdravi stariji dobrovoljci (65 ili više godina) su imali smanjen klirens sildenafila, što je rezultiralo približno 90% višim plazmatskim koncentracijama sildenafila i aktivnog N‑dezmetil metabolita u odnosu na one u zdravih mlađih dobrovoljaca (18‑45 godina). Zbog dobno uvjetovanih razlika u vezanju za proteine u plazmi, odgovarajuće povećanje koncentracije slobodnog sildenafila u plazmi iznosilo je oko 40%.

*Insuficijencija bubrega*

U dobrovoljaca s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina = 30‑80 ml/min) farmakokinetika sildenafila nije se promijenila nakon jedne peroralne doze od 50 mg. U dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) klirens sildenafila je bio smanjen, što je rezultiralo srednjom vrijednošću povećanja AUC‑a od 100%, a Cmax od 88% u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja bubrega podudarnima s obzirom na dob. Osim toga, vrijednosti AUC‑a i Cmax N‑dezmetil metabolita bile su značajno povećane (200% odnosno 79%) u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega u odnosu na ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom.

*Insuficijencija jetre*

U dobrovoljaca s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B) klirens sildenafila je bio smanjen, što je rezultiralo povećanjem AUC‑a (85%) i Cmax (47%) u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja jetre podudarnima s obzirom na dob. Osim toga, vrijednosti AUC‑a i Cmax N‑dezmetil metabolita bile su značajno povećane (154% odnosno 87%) u ispitanika s cirozom u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom. Nije ispitivana farmakokinetika sildenafila u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

*Populacijska farmakokinetika*

U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, prosječne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže su u ispitivanom rasponu doza od 20 do 80 mg tri puta na dan bile 20‑50% više nego u zdravih dobrovoljaca. Vrijednosti Cmin bile su dvostruko veće nego u zdravih dobrovoljaca. Oba nalaza upućuju na manji klirens i/ili veću bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom u odnosu na zdrave dobrovoljce.

*Pedijatrijska populacija*

Iz analize farmakokinetičkog profila sildenafila u bolesnika uključenih u pedijatrijska klinička ispitivanja proizlazi da je tjelesna težina dobar pokazatelj izloženosti lijeku u djece. Poluvijek koncentracije sildenafila u plazmi procjenjuje se na između 4,2 i 4,4 sata za raspon tjelesne težine od 10 do 70 kg te nisu uočene razlike koje bi mogle biti od kliničkog značaja. Procjenjuje se da nakon jedne peroralne doze od 20 mg sildenafila Cmax iznosi 49 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 70 kg, 104 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 20 kg, odnosno 165 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 10 kg. Procjenjuje se da nakon jedne peroralne doze od 10 mg sildenafila Cmax iznosi 24 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 70 kg, 53 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 20 kg, odnosno 85 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 10 kg. Procjenjuje se da Tmax iznosi približno 1 sat i da je gotovo neovisan o tjelesnoj težini.

**5.3** **Neklinički** **podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U mladunčadi štakora koji su prije i nakon okota primali 60 mg/kg sildenafila opaženi su smanjena veličina legla, manja težina mladunaca 1. dana te smanjeno 4‑dnevno preživljenje, pri razinama izloženosti koje su bile približno 50 puta veće od očekivane izloženosti u ljudi pri dozi od 20 mg tri puta na dan. U nekliničkim ispitivanjima učinci su zapaženi pri razinama izloženosti koje se smatraju dovoljno većima od maksimalne izloženosti lijeku u ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu.

Pri klinički relevantnim razinama izloženosti, u životinja nisu zabilježene nuspojave koje bi mogle biti značajne za kliničku primjenu, a koje nisu opažene i u kliničkim ispitivanjima.

**6.** **FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična

kalcijev hidrogenfosfat (bezvodni)

karmelozanatrij, umrežena

magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

laktoza hidrat

glicerol triacetat

**6.2** **Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3** **Rok valjanosti**

5 godina.

**6.4** **Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**6.5** **Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/aluminij blisteri sa 90 tableta.

Veličina pakiranja: 90 tableta u kutiji.

90x1 tableta u PVC/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

PVC/aluminij blisteri sa 300 tableta.

Veličina pakiranja: 300 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**6.6** **Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

**7.** **NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nizozemska

**8.** **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

**9.** **DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. rujna 2010.

**10.** **DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>

**1.** **NAZIV LIJEKA**

Revatio 0,8 mg/ml otopina za injekciju

**2.** **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan ml otopine sadrži 0,8 mg sildenafila u (obliku sildenafilcitrata). Jedna bočica od 20 ml sadrži 12,5 ml otopine (10 mg sildenafila u obliku sildenafilcitrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3.** **FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

**4.** **KLINIČKI PODACI**

**4.1** **Terapijske indikacije**

Revatio otopina za injekciju namijenjena je za liječenje odraslih bolesnika (≥ 18 godina) s plućnom arterijskom hipertenzijom kojima je trenutno propisan peroralni oblik lijeka Revatio, a koji privremeno nisu u stanju uzimati peroralnu terapiju, ali su inače klinički i hemodinamički stabilni.

Revatio je (u peroralnim oblicima) indiciran za liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), a u cilju poboljšanja tjelesne sposobnosti. Dokazana je djelotvornost u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s bolešću vezivnog tkiva.

**4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora započeti i nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u liječenju plućne arterijske hipertenzije. U slučaju kliničkog pogoršanja unatoč liječenju lijekom Revatio, treba razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Revatio otopina za injekciju daje se bolesnicima kojima je već propisan peroralni oblik lijeka Revatio kao zamjena za peroralnu terapiju u okolnostima kada bolesnici privremeno nisu u stanju uzimati peroralni oblik lijeka Revatio.

Sigurnost i djelotvornost doza viših od 12,5 ml (10 mg) tri puta na dan (TID) nisu ustanovljene.

Doziranje

*Odrasli*

Preporučena doza je 10 mg (što odgovara 12,5 ml) tri puta na dan, a primjenjuje se u obliku intravenske bolusne injekcije (vidjeti dio 6.6).

Predviđa se da će se dozom Revatio otopine za injekciju od 10 mg postići izloženost sildenafilu i njegovu N‑dezmetil metabolitu te farmakološki učinci usporedivi s onima kod primjene peroralne doze od 20 mg.

*Bolesnici koji uzimaju druge lijekove*

Općenito, bilo kakva prilagodba doze smije se primjeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika. Mora se razmotriti snižavanje doze na 10 mg dva puta na dan kada se sildenafil primjenjuje u bolesnika koji već primaju inhibitore CYP3A4 poput eritromicina ili sakvinavira. Preporučuje se snižavanje doze na 10 mg jedanput na dan u slučaju istodobne primjene s jakim inhibitorima CYP3A4 poput klaritromicina, telitromicina i nefazodona. Za informacije o primjeni sildenafila s najjačim inhibitorima CYP3A4, vidjeti dio 4.3. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu sildenafila kada se primjenjuje istodobno s induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

*Stariji (≥ 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Klinička djelotvornost mjerena 6‑minutnom postignutom udaljenošću hodom može biti manja u starijih bolesnika.

*Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Snižavanje doze na 10 mg dva puta na dan treba razmotriti nakon pažljive procjene koristi i rizika samo ako bolesnik dobro ne podnosi lijek.

*Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B). Snižavanje doze na 10 mg dva puta na dan treba razmotriti nakon pažljive procjene koristi i rizika samo ako bolesnik dobro ne podnosi lijek.

Revatio je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Revatio otopina za injekciju ne preporučuje se za primjenu u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Sildenafil se ne smije primjenjivati u novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta izvan odobrenih indikacija budući da rizici nadmašuju koristi (vidjeti dio 5.1).

Prekid liječenja

Ograničeni podaci upućuju na to da nagli prekid peroralne primjene lijeka Revatio nije povezan s povratnim pogoršanjem plućne arterijske hipertenzije. Međutim, kako bi se izbjeglo eventualno naglo pogoršanje kliničkog stanja tijekom ukidanja terapije, mora se razmotriti postupno smanjivanje doze. Preporučuje se pojačan nadzor tijekom razdoblja ukidanja lijeka.

Način primjene

Revatio otopina za injekciju namijenjena je samo za intravensku primjenu u obliku bolusne injekcije.

Za upute o primjeni lijeka, vidjeti dio 6.6.

**4.3** **Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s donorima dušikovog oksida (poput amil nitrita) ili nitratima u bilo kojem obliku, zbog hipotenzivnih učinaka nitrata (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena s PDE5 inhibitiorima, uključujući sildenafil, zajedno sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat, je kontraindicirana i može potencijalno dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s najjačim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirom) (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost sildenafila nije ispitana u sljedećim podskupinama bolesnika te je njegova primjena stoga kontraindicirana:

u bolesnika s teškim oštećenjem jetre,

u bolesnika koji su nedavno imali moždani udar ili infarkt miokarda,

u bolesnika koji kod uvođenja lijeka imaju tešku hipotenziju (krvni tlak < 90/50 mmHg).

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nema kliničkih podataka o intravenskoj primjeni sildenafila u bolesnika koji su klinički ili hemodinamički nestabilni. Stoga se ne preporučuje njegova primjena u takvih bolesnika.

Nije utvrđena djelotvornost lijeka Revatio u bolesnika s teškom plućnom arterijskom hipertenzijom (funkcionalni stupanj IV). Ako se klinička situacija pogoršava, mora se razmotriti primjena lijekova koji se preporučuju u teškoj fazi bolesti (npr. epoprostenol) (vidjeti dio 4.2).

Nije utvrđena ravnoteža koristi i rizika primjene sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalnog stupnja I prema SZO klasifikaciji.

Ispitivanja sildenafila provedena su u sljedećim oblicima plućne arterijske hipertenzije: primarnoj (idiopatskoj), onoj povezanoj s bolešću vezivnog tkiva i onoj povezanoj s prirođenom bolešću srca (vidjeti dio 5.1). Ne preporučuje se primjena sildenafila u drugim oblicima PAH‑a.

Retinitis pigmentosa

Sigurnost sildenafila nije ispitivana u bolesnika s poznatim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice, kakav je *retinitis pigmentosa* (manji dio tih bolesnika ima genetske poremećaje mrežničnih fosfodiesteraza) te se stoga njegova primjena ne preporučuje.

Vazodilatacijsko djelovanje

Kad propisuju sildenafil, liječnici moraju pažljivo razmotriti hoće li blagi do umjereni vazodilatacijski učinci sildenafila štetno utjecati na bolesnike s određenim podležećim stanjima, kao što su hipotenzija, gubitak tekućine, teška opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke ili autonomna disfunkcija (vidjeti dio 4.4).

Kardiovaskularni faktori rizika

Nakon stavljanja u promet sildenafila u liječenju muške erekcijske disfunkcije prijavljeni su ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, prolaznu ishemijsku ataku, hipertenziju i hipotenziju, koji su bili vremenski povezani s primjenom sildenafila. U većine, ali ne i svih tih bolesnika već su postojali kardiovaskularni faktori rizika. Prijavljeno je da su mnogi od tih događaja nastupili tijekom ili ubrzo nakon spolnog odnosa, a nekoliko ih je prijavljeno ubrzo nakon uzimanja sildenafila bez seksualne aktivnosti. Ne može se utvrditi jesu li ti događaji izravno povezani s tim faktorima rizika ili s drugim faktorima.

Prijapizam

Sildenafil se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomskim deformitetima penisa (poput angulacije, kavernozne fibroze ili Peyronijeve bolesti) i u bolesnika koji pate od nekih stanja koja mogu biti predispozicija za prijapizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

U iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su produljena erekcija i prijapizam. U slučaju erekcije koja traje dulje od 4 sata, bolesnik treba zatražiti hitnu medicinsku pomoć. Ako se prijapizam ne liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije (vidjeti dio 4.8).

Vazookluzivne krize u bolesnika s anemijom srpastih stanica

Sildenafil se ne smije primjenjivati u bolesnika s plućnom hipertenzijom koja je posljedica anemije srpastih stanica. U jednom su kliničkom ispitivanju događaji vazookluzivnih kriza koje su zahtijevale hospitalizaciju prijavljeni češće u bolesnika koji su primali Revatio nego u onih koji su primali placebo, što je dovelo do prijevremenog prekida tog ispitivanja.

Poremećaji vida

Kod uzimanja sildenafila i drugih inhibitora PDE5 spontano su prijavljeni slučajevi oštećenja vida. Slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, što je rijetko stanje, prijavljeni su spontano u opservacijskim ispitivanjima povezano s unosom sildenafila i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). U slučaju iznenadnog poremećaja vida liječenje lijekom Revatio je potrebno odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje (vidjeti dio 4.3).

Alfa‑blokatori

Savjetuje se oprez kada se sildenafil primjenjuje u bolesnika koji uzimaju alfa‑blokatore jer istodobna primjena može u osjetljivih osoba dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije, bolesnici moraju biti hemodinamički stabilni na terapiji alfa‑blokatorom prije započinjanja liječenja sildenafilom. Liječnici trebaju uputiti bolesnike kako trebaju postupiti u slučaju simptoma posturalne hipotenzije.

Poremećaji krvarenja

Ispitivanja na ljudskim trombocitima pokazuju da sildenafil pojačava antiagregacijski učinak natrijevog nitroprusida *in vitro*. Nema podataka o sigurnosti primjene sildenafila u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnim želučanim vrijedom. Stoga sildenafil u tih bolesnika treba primijeniti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Antagonisti vitamina K

U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom postoji mogućnost povećanog rizika od krvarenja kada se započinje liječenje sildenafilom u bolesnika koji već uzimaju antagonist vitamina K, osobito u onih bolesnika u kojih je plućna arterijska hipertenzija posljedica bolesti vezivnog tkiva.

Venske okluzivne bolesti

Nema podataka o primjeni sildenafila u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s plućnom vensko-okluzivnom bolesti. Međutim, prijavljeni su slučajevi po život opasnog plućnog edema kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) u tih bolesnika. Stoga, pojave li se znakovi plućnog edema kod primjene sildenafila u bolesnika s plućnom hipertenzijom, mora se uzeti u obzir mogućnost pridružene vensko-okluzivnom bolesti.

Primjena sildenafila s bosentanom

Djelotvornost sildenafila u bolesnika već liječenih bosentanom još nije sa sigurnošću dokazana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Istodobna primjena s drugim PDE5 inhibitorima

U bolesnika s PAH-om nije se ispitivala sigurnost i djelotvornost sildenafila primijenjenog istodobno s drugim PDE5 inhibitorima, uključujući i lijek Viagra te se istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

**4.5** **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ako nije drugačije navedeno, ispitivanja interakcije lijekova provedena su u zdravih odraslih muških ispitanika uz primjenu peroralnog oblika sildenafila. Rezultati tih ispitivanja relevantni su za ostale populacije i ostale putove primjene.

Učinci drugih lijekova na sildenafil primijenjen intravenski

Predviđanja na temelju farmakokinetičkog modela upućuju na to da bi interakcije s inhibitorima CYP3A4 trebale biti manje od onih zabilježenih nakon peroralne primjene sildenafila. Očekuje se da će kod intravenske primjene sildenafila opseg interakcija biti manji jer su interakcije kod peroralne primjene barem djelomično posljedica učinaka metabolizma prvog prolaza kroz jetru.

Učinci drugih lijekova na sildenafil primijenjen peroralno

*Ispitivanja* *in vitro*

Sildenafil se prvenstveno metabolizira posredstvom izoformi (CYP) 3A4 (glavni put) i 2C9 (manji put) citokroma P450. Stoga inhibitori tih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafila, dok ga njihovi induktori mogu povećati. Za preporuke o doziranju vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

*Ispitivanja* *in vivo*

Procijenjeno je istodobno liječenje peroralnim sildenafilom i intravenski primijenjenim epoprostenolom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Djelotvornost i sigurnost sildenafila primijenjenog istodobno s drugim lijekovima za plućnu arterijsku hipertenziju (npr. ambrisentan, iloprost) nije ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stoga se u slučaju istodobne primjene preporučuje oprez.

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene sildenafila i drugih inhibitora PDE5 nije ispitana u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.4).

Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici iz kliničkih ispitivanja u plućnoj arterijskoj hipertenziji ukazala je na smanjen klirens i/ili povećanu bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene kada se ovaj lijek primjenjivao zajedno sa supstratima CYP3A4 i kombinacijom supstrata CYP3A4 i beta‑blokatora. To su bili jedini faktori sa statistički značajnim utjecajem na farmakokinetiku peroralno primijenjenog sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Izloženost sildenafilu u bolesnika koji su uzimali supstrate CYP3A4 bila je 43% veća, a u onih koji su uzimali supstrate CYP3A4 s beta‑blokatorima 66% veća u usporedbi s bolesnicima koji nisu uzimali lijekove iz navedenih skupina. Izloženost sildenafilu pri peroralnoj dozi od 80 mg tri puta na dan bila je peterostruko veća u odnosu na izloženost pri peroralnoj dozi od 20 mg tri puta na dan. Ovaj raspon koncentracija obuhvaća povećanje izloženosti sildenafilu opaženo u posebno dizajniranim ispitivanjima interakcija s inhibitorima CYP3A4 (osim s najjačim CYP3A4 inhibitorima, primjerice ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirom).

Činilo se da induktori CYP3A4 značajno utječu na farmakokinetiku peroralno primijenjenog sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, što je potvrđeno u *in vivo* ispitivanju interakcije s induktorom CYP3A4 bosentanom.

Istodobna primjena bosentana (umjerenog induktora CYP3A4, CYP2C9, a možda i CYP2C19) u dozi od 125 mg dva puta na dan sa sildenafilom u peroralnoj dozi od 80 mg tri puta na dan (u stanju dinamičke ravnoteže) tijekom 6 dana u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem AUC sildenafila od 63%. U slučaju istodobne primjene preporučuje se oprez.

Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici sildenafila u odraslih bolesnika s PAH-om iz kliničkih ispitivanja, uključujući 12-tjedno ispitivanje za procjenu djelotvornosti i sigurnosti peroralnog sildenafila 20 mg tri puta dnevno koji se dodaje stabilnoj dozi bosentana (62,5 mg – 125 mg dvaput dnevno) pokazala je da se izloženost sildenafilu smanjila kod istodobne primjene bosentana, slično onome što je primijećeno u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Mora se pomno nadzirati djelotvornost sildenafila u bolesnika koji istodobno uzimaju jake induktore CYP3A4, poput karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, gospine trave i rifampicina.

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze ritonavira, koji je veoma jaki inhibitor citokroma P450, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta na dan) s peroralnim oblikom sildenafila (jedna doza od 100 mg) povećala je Cmax sildenafila za 300% (4 puta), a AUC sildenafila u plazmi za 1000% (11 puta). Nakon 24 sata su plazmatske razine sildenafila još uvijek bile oko 200 ng/ml, u usporedbi s približno 5 ng/ml kada se sildenafil primjenjivao sam. To je u skladu s izraženim učincima ritonavira na široki spektar supstrata P450. Na temelju ovih farmakokinetičkih rezultata kontraindicirana je istodobna primjena sildenafila s ritonavirom u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze sakvinavira, koji je inhibitor CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže (1200 mg tri puta na dan) s peroralnim oblikom sildenafila (jedna doza od 100 mg) povećala je Cmax sildenafila za 140%, a AUC sildenafila za 210%. Sildenafil nije utjecao na farmakokinetiku sakvinavira. Za preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2.

Kada je jedna peroralna doza od 100 mg sildenafila primijenjena sa umjerenim inhibitorom CYP3A4 eritromicinom u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta na dan tijekom 5 dana), sustavna izloženost sildenafilu (AUC) povećala se za 182%. Za preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2. U zdravih muških dobrovoljaca nije bilo dokaza o utjecaju azitromicina (500 mg na dan tijekom 3 dana) na AUC, Cmax, Tmax, konstantu brzine eliminacije niti kasniji poluvijek sildenafila ili njegovog glavnog metabolita u cirkulaciji nakon peroralne primjene. Nije potrebno prilagođavati dozu. Cimetidin (800 mg), inhibitor citokroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, izazvao je povećanje koncentracije sildenafila u plazmi od 56% kada je primijenjen istodobno s peroralnim oblikom sildenafila (50 mg) u zdravih dobrovoljaca. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Za očekivati je da će najjači inhibitori CYP3A4, poput ketokonazola i itrakonazola, imati slične učinke kao ritonavir (vidjeti dio 4.3). Očekuje se da će učinak inhibitora CYP3A4 kao što su klaritromicin, telitromicin i nefazodon biti između učinka ritonavira i učinka inhibitora CYP3A4 poput sakvinavira ili eritromicina; pretpostavlja se da će izloženost sedmerostruko porasti. Stoga se preporučuje prilagodba doze kod primjene inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom koji su sildenafil primali peroralno upućuje na to da istodobna primjena beta-blokatora u kombinaciji sa supstratima CYP3A4 može rezultirati dodatnim povećanjem izloženosti sildenafilu u usporedbi s primjenom samo supstrata CYP3A4.

Sok od grejpa je slab inhibitor CYP3A4 u stijenci crijeva i može izazvati malo povećanje plazmatskih koncentracija peroralno primijenjenog sildenafila. Nije potrebno prilagođavati dozu, ali se istodobna primjena sildenafila i soka od grejpa ne preporučuje.

Pojedinačne doze antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) nisu utjecale na bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene.

Istodobna primjena oralnih kontraceptiva (etinilestradiol 30 µg i levonorgestrel 150 µg) nije utjecala na farmakokinetiku sildenafila nakon peroralne primjene.

Nikorandil je hibrid aktivatora kalijevih kanala i nitrata. Zbog komponente nitrata moguća je ozbiljna interakcija sa sildenafilom (vidjeti dio 4.3).

Učinci peroralno primijenjenog sildenafila na druge lijekove

*Ispitivanja in vitro*

Sildenafil je slab inhibitor izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 citokroma P450 (IC50 > 150 μm).

Nema podataka o interakciji sildenafila i nespecifičnih inhibitora fosfodiesteraze kao što su teofilin ili dipiridamol.

*Ispitivanja in vivo*

Nisu opažene značajne interakcije kada je sildenafil (50 mg) primijenjen peroralno istodobno s tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), koji se oba metaboliziraju pomoću CYP2C9.

Sildenafil nakon peroralne primjene nije imao značajan učinak na izloženost atorvastatinu (AUC povećan za 11%), što upućuje na to da sildenafil nema klinički značajan učinak na CYP3A4.

Nisu zabilježene interakcije između sildenafila (jedna peroralna doza od 100 mg) i acenokumarola.

Sildenafil (50 mg) nakon peroralne primjene nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nakon peroralne primjene nije pojačao hipotenzivne učinke alkohola u zdravih dobrovoljaca sa srednjom vrijednošću najveće razine alkohola u krvi od 80 mg/dl.

U ispitivanju provedenom sa zdravim dobrovoljcima sildenafil je u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan) povećao AUC bosentana (125 mg dva puta na dan) za 50%. Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici sildenafila iz ispitivanja u odraslih bolesnika s PAH-om kod kojih se kao osnovni lijek primjenjivao bosentan (62,5 mg - 125 mg dva puta na dan) pokazala je povećanje 20% (95% CI: 9,8 - 30,8) AUC bosentana kod istodobne primjene sildenafila u stanju dinamičke ravnoteže (20 mg tri puta na dan) u odnosu na ono zapaženo u zdravih dobrovoljaca kada se istodobno primjenjivao s 80 mg sildenafila tri puta na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U specifičnom ispitivanju interakcije, u kojemu se sildenafil (100 mg) primjenjivao peroralno zajedno s amlodipinom u hipertenzivnih bolesnika, zabilježeno je dodatno sniženje sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju iznosilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog tlaka bila su podjednako velika kao i kada se sildenafil primjenjivao sam u zdravih dobrovoljaca.

U tri specifična ispitivanja interakcija između lijekova, alfa-blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg ili 100 mg peroralno) su istodobno primijenjeni bolesnicima s benignom hiperplazijom prostate (BHP), stabiliziranima na terapiji doksazosinom. U populacijama bolesnika u ta tri ispitivanja zabilježena je srednja vrijednost dodatnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, odnosno 8/4 mmHg te srednja vrijednost dodatnog sniženja krvnog tlaka u stojećem položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, odnosno 4/5 mmHg. Kada su se sildenafil i doksazosin istodobno primjenjivali u bolesnika stabiliziranih na terapiji doksazosinom, bilo je rijetkih prijava o bolesnicima u kojih se pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Te su prijave uključivale omaglicu i ošamućenost, no ne i sinkopu. Istodobna primjena sildenafila u bolesnika koji uzimaju alfa‑blokatore može u osjetljivih osoba dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Sildenafil (jedna peroralna doza od 100 mg) nije utjecao na farmakokinetiku inhibitora HIV proteaze sakvinavira, koji je supstrat/inhibitor CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže.

Sukladno njegovim poznatim učincima na signalni put dušikova oksida/cGMP‑a (vidjeti dio 5.1), pokazalo se da sildenafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Stoga je kontraindicirana njegova istodobna primjena s donorima dušikovog oksida ili nitratima u bilo kojem obliku (vidjeti dio 4.3).

Riociguat: Neklinička ispitivanja su pokazala aditivan učinak na sniženje krvnog tlaka kada se PDE5 inhibitori koriste u kombinaciji sa riociguatom. U kliničkim ispitivanjima, riociguat je pokazao da pojačava hipotenzivni učinak PDE5 inhibitora. U ispitivanoj skupini nije dokazan povoljan klinički učinak kombinirane terapije. Istodobna upotreba riociguata sa PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Sildenafil nakon peroralne primjene nije imao klinički značajan utjecaj na koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi (etinilestradiol 30 µg i levonorgestrel 150 µg).

Dodavanje jednokratne doze sildenafila sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog tlaka, u usporedbi s primjenom samo sakubitrila/valsartana. Stoga je nužan oprez kada se započne liječenje sildenafilom u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

**4.6** **Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene reproduktivne dobi i kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog nedostatka podataka o učincima lijeka Revatio u trudnica ne preporučuje se primjena lijeka Revatio u žena reproduktivne dobi, osim ako istodobno ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni sildenafila u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću i razvoj embrija i fetusa. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksičnost za postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Zbog nedostatnih podataka Revatio se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja provedena među dojiljama. Podaci dobiveni od jedne dojilje ukazuju na to da se sildenafil i njegov aktivni metabolit N-dezmetilsildenafil izlučuju u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Nisu dostupni klinički podaci povezani sa štetnim događajima u dojenčadi, ali ne očekuje se da će unesene količine prouzročiti ikakve nuspojave. Liječnici koji propisuju lijek trebaju pažljivo procijeniti majčinu kliničku potrebu za sildenafilom i mogući nastanak bilo kakve nuspojave u dojenčeta.

Plodnost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

**4.7** **Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Revatio umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

S obzirom na to da su u kliničkim ispitivanjima sildenafila prijavljene omaglica i promjene vida, bolesnici moraju biti svjesni kako bi Revatio na njih mogao djelovati prije nego upravljaju vozilom ili rukuju strojevima.

**4.8** **Nuspojave**

Nuspojave koje su se javile nakon intravenske primjene lijeka Revatio slične su onima povezanima s njegovom peroralnom primjenom. Budući da su podaci o intravenskoj primjeni lijeka Revatio ograničeni, a farmakokinetički modeli predviđaju da će peroralna doza od 20 mg i intravenska doza od 10 mg dovesti do podjednake izloženosti lijeka u plazmi, podaci o sigurnosti primjene peroralnog oblika lijeka Revatio podupiru i njegovu intravensku primjenu.

Intravenska primjena

Predviđa se da će se dozom Revatio otopine za injekciju od 10 mg postići ukupna izloženost slobodnom sildenafilu i njegovu N‑dezmetil metabolitu te da su njihovi objedinjeni farmakološki učinci usporedivi s onima kod primjene peroralne doze od 20 mg.

Ispitivanje A1481262 je bilo otvoreno kliničko ispitivanje jednokratne doze lijeka, u jednom centru, kako bi se ocijenila sigurnost, podnošljivost i farmakokinetika jedne intravenske doze sildenafila (10 mg) primijenjenog u obliku bolusne injekcije u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) koji su već primali i bili stabilni na peroralnoj terapiji lijekom Revatio u dozi od 20 mg tri puta na dan.

Ukupno je 10 bolesnika s PAH‑om bilo uključeno i završilo ispitivanje. Srednje vrijednosti posturalne promjene sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom vremena su bile male (< 10 mmHg) i vratile su se prema početnim vrijednostima nakon 2 sata. Te promjene nisu pratili simptomi hipotenzije. Srednje vrijednosti promjene srčane frekvencije nisu bile klinički značajne. U dva su ispitanika nastupile ukupno 3 nuspojave (navale crvenila, flatulencija i valunzi). Zabilježena je jedna ozbiljna nuspojava u ispitanika s teškom ishemijskom kardiomiopatijom, u kojeg je 6 dana nakon ispitivanja došlo do ventrikularne fibrilacije te je nastupila smrt. Ocijenjeno je da taj događaj nije bio povezan s ispitivanim lijekom.

Peroralna primjena

U pivotalnom placebom kontroliranom ispitivanju lijeka Revatio u liječenju plućne arterijske hipertenzije ukupno je 207 bolesnika randomizirano na liječenje lijekom Revatio u peroralnoj dozi od 20 mg, 40 mg ili 80 mg TID, dok je 70 bolesnika randomizirano na placebo. Liječenje je trajalo 12 tjedana. Ukupna učestalost prekida liječenja u bolesnika liječenih sildenafilom u dozama od 20 mg, 40 mg i 80 mg TID iznosila je 2,9%, 3,0% odnosno 8,5%, u odnosu na 2,9% kod primjene placeba. Od 277 ispitanika liječenih u pivotalnom ispitivanju, njih je 259 ušlo u dugoročno produljeno ispitivanje. Primjenjivale su se doze do 80 mg tri puta na dan (4 puta više od preporučene doze od 20 mg tri puta na dan), a nakon 3 godine je 87% od 183 bolesnika liječenih ispitivanim lijekom primalo Revatio u dozi od 80 mg TID.

U placebom kontroliranom ispitivanju lijeka Revatio kao dodatka intravenskoj terapiji epoprostenolom u liječenju plućne arterijske hipertenzije, ukupno su 134 bolesnika liječena peroralnim oblikom lijeka Revatio (u fiksnoj titraciji, počevši od 20 mg, zatim 40 mg te na kraju 80 mg tri puta na dan, ovisno o podnošljivosti) i epoprostenolom, dok je 131 bolesnik primao placebo i epoprostenol. Liječenje je trajalo 16 tjedana. Ukupna učestalost prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 5,2% u bolesnika liječenih sildenafilom/epoprostenolom, u odnosu na 10,7% u bolesnika koji su primali placebo/epoprostenol. Novoprijavljene nuspojave koje su se javljale češće u skupini liječenoj sildenafilom/epoprostenolom bile su okularna hiperemija, zamagljen vid, kongestija nosa, noćno znojenje, bol u leđima i suha usta. Učestalost poznatih nuspojava: glavobolje, crvenila praćenog osjećajem užarenosti ili vrućine, boli u ekstremitetima i edema bila je veća u bolesnika liječenih sildenafilom/epoprostenolom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo/epoprostenol. Od ispitanika koji su završili prvobitno ispitivanje, 242 su ušla u dugoročno produljeno ispitivanje. Primjenjivale su se doze do 80 mg tri puta na dan te je nakon 3 godine 68% od 133 bolesnika liječenih ispitivanim lijekom primalo Revatio u dozi od 80 mg TID.

U ta dva placebom kontrolirana ispitivanja peroralne primjene lijeka Revatio štetni događaji su općenito bili blagi do umjereni u težini. Najčešće prijavljene nuspojave koje su se javile (10% ili više) kod liječenja lijekom Revatio u odnosu na placebo bile su glavobolja, navale crvenila, dispepsija, proljev i bol u ekstremitetu.

U ispitivanju u kojem su se procjenjivali učinci različitih razina doza sildenafila podaci o sigurnosti primjene za sildenafil u dozi od 20 mg TID (preporučena doza) i za sildenafil u dozi od 80 mg TID (4 puta veća doza od preporučene doze) bili su dosljedni sigurnosnom profilu sildenafila utvrđenom u prethodnim ispitivanjima primjene u odraslih osoba s PAH om*.*

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 navedene su nuspojave koje su nastupile u > 1% bolesnika liječenih lijekom Revatio i koje su se javile češće (razlika > 1%) uz primjenu lijeka Revatio u peroralnim dozama od 20, 40 ili 80 mg TID u pivotalnom ispitivanju ili u kombiniranim podacima iz oba placebom kontrolirana ispitivanja u plućnoj arterijskoj hipertenziji. Nuspojave su navedene po organskim sustavima i kategorijama učestalosti (vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i ≤ 1/100) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Prijave zaprimljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u kurzivu.

**Tablica 1: Nuspojave opažene u odraslih osoba u placebom kontroliranim ispitivanjima primjene sildenafila kod PAH‑a i nakon stavljanja lijeka u promet**

| **MedDRA klasa organskog sustava (v14.0)** | **Nuspojava** |
| --- | --- |
| **Infekcije i infestacije** |  |
| često | celulitis, gripa, bronhitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis |
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** |  |
| često | anemija |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** |  |
| često | retencija tekućine |
| **Psihijatrijski poremećaji** |  |
| često | nesanica, anksioznost |
| **Poremećaji živčanog sustava** |  |
| vrlo često | glavobolja |
| često | migrena, tremor, parestezija, osjećaj žarenja, hipoestezija |
| **Poremećaji oka** |  |
| često | krvarenje mrežnice, oštećenje vida, zamagljen vid, fotofobija, kromatopsija, cijanopsija, iritacija oka, očna hiperemija |
| manje često | smanjena oštrina vida, diplopija, neuobičajeni osjeti u oku |
| nepoznato | *nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija\*, okluzija krvnih žila mrežnice\*, poremećaj vidnog polja\** |
| **Poremećaji uha i labirinta** |  |
| često | vrtoglavica |
| nepoznato | *iznenadan gubitak sluha* |
| **Krvožilni poremećaji** |  |
| vrlo često | navale crvenila |
| nepoznato | *hipotenzija* |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** |  |
| često | epistaksa, kašalj, kongestija nosa |
| **Poremećaji probavnog sustava** |  |
| vrlo često | proljev, dispepsija |
| često | gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, distenzija abdomena, suha usta |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** |  |
| često | alopecija, eritem, noćno znojenje |
| nepoznato | *osip* |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva** |  |
| vrlo često | bol u ekstremitetu |
| često | mialgija, bol u leđima |
| **Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki** |  |
| manje često | ginekomastija |
| nepoznato | *prijapizam, pojačana erekcija* |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** |  |
| često | pireksija |

\* Ove nuspojave prijavljene su u bolesnika koji su uzimali sildenafil za liječenje muške erekcijske disfunkcije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9** **Predoziranje**

U ispitivanjima na dobrovoljcima s primjenom jedne peroralne doze do 800 mg nuspojave su bile slične onima opaženima pri nižim dozama, ali se povećala stopa incidencije i težina. Kod primjene pojedinačnih peroralnih doza od 200 mg povećala se incidencija nuspojava (glavobolja, navale crvenila, omaglica, dispepsija, kongestija nosa i promjene vida).

U slučaju predoziranja po potrebi se moraju primijeniti standardne suportivne mjere. Nije za očekivati da će se dijalizom ubrzati klirens jer se sildenafil u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi i ne eliminira se mokraćom.

**5.** **FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1** **Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Urologici; lijekovi koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije, ATK oznaka: G04BE03.

Mehanizam djelovanja

Sildenafil je jak i selektivan inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). PDE5 je enzim odgovoran za razgradnju cGMP‑a. Osim u kavernoznom tijelu penisa, enzim PDE5 se nalazi i u plućnim krvnim žilama*.* Sildenafil, stoga, povećava koncentracije cGMP‑a u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila u plućima, što dovodi do njihova opuštanja. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom to može dovesti do vazodilatacije plućnih krvnih žila te, u manjoj mjeri, do vazodilatacije u sistemskom krvotoku.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da sildenafil selektivno djeluje na enzim PDE5. Njegov učinak na PDE5 snažniji je nego na druge poznate fosfodiesteraze. Selektivnost za PDE5 je 10 puta veća nego za PDE6, enzim odgovoran je za fototransdukciju u mrežnici. Sildenafil je 80 puta selektivniji za PDE5 nego za PDE1, a više nego 700 puta selektivniji za PDE5 nego za PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebice, sildenafil ima više od 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, izoformu fosfodiesteraze specifičnu za ciklički adenozin monofosfat (cAMP), koja je uključena u kontrolu kontraktilnosti srca.

Sildenafil uzrokuje blago i prolazno sniženje sistemskog krvnog tlaka, koje u većini slučajeva ne izaziva kliničke učinke. Nakon kronične primjene peroralne doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika sa sistemskom hipertenzijom, srednju vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti činilo je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za 9,4 mmHg, odnosno 9,1 mmHg. Nakon kronične primjene peroralne doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom opaženi su slabiji učinci na sniženje krvnog tlaka (sniženje i sistoličkog i dijastoličkog tlaka za 2 mmHg). Pri preporučenoj peroralnoj dozi od 20 mg tri puta na dan nije zabilježeno sniženje sistoličkog ni dijastoličkog tlaka.

Primjena jednokratne peroralne doze sildenafila do 100 mg u zdravih dobrovoljaca nije proizvela klinički značajne učinke na EKG‑u. Nakon dugotrajne primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom nisu prijavljeni klinički značajni učinci na EKG.

U ispitivanju hemodinamičkih učinaka jedne peroralne doze od 100 mg sildenafila u 14 bolesnika s teškom bolešću koronarnih arterija (stenoza > 70% u barem jednoj koronarnoj arteriji), srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka u mirovanju snižena je za 7%, a dijastoličkog za 6% u odnosu na početne vrijednosti. Srednja vrijednost plućnog sistoličkog krvnog tlaka snižena je za 9%. Sildenafil nije pokazao učinak na minutni volumen srca i nije ometao protok krvi kroz stenozirane koronarne arterije.

Primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi u nekih je ispitanika otkriven blag i prolazan poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena) 1 sat nakon primjene doze od 100 mg. Nakon 2 sata od primjene doze ti učinci više nisu bili primjetni. Pretpostavlja se da je mehanizam ove promjene u razlikovanju boja povezan s inhibicijom enzima PDE6, koji je uključen u fototransdukcijsku kaskadu u mrežnici. Sildenafil nema učinka ni na oštrinu vida, niti na osjetljivost na kontraste. U malom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s dokumentiranom, ranom, dobno uvjetovanom degeneracijom makule (n = 9), sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije pokazao značajne promjene u provedenim testovima vida (oštrina vida, Amslerova mreža, razlikovanje boja simulacijom semafora, Humphreyev perimetar i fotostres test).

Klinička djelotvornost i sigurnost

*Djelotvornost intravenski primijenjenog sildenafila u odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH)*

Predviđa se da će se dozom Revatio otopine za injekciju od 10 mg postići ukupna izloženost slobodnom sildenafilu i njegovu N‑dezmetil metabolitu te njihovi objedinjeni farmakološki učinci usporedivi s onima kod primjene peroralne doze od 20 mg. Ti se zaključci temelje samo na farmakokinetičkim podacima (vidjeti dio 5.2). Posljedice kasnije manje izloženosti aktivnom N‑dezmetil metabolitu, opažene nakon višekratne intravenske primjene lijeka Revatio, nisu dokumentirane. Nisu provedena klinička ispitivanja kako bi se dokazala usporediva djelotvornost tih dvaju oblika.

Ispitivanje A1481262 je bilo otvoreno kliničko ispitivanje jednokratne doze lijeka, u jednom centru, kako bi se ocijenila sigurnost, podnošljivost i farmakokinetika jedne intravenske doze sildenafila (10 mg) primijenjenog u obliku bolusne injekcije u bolesnika s PAH‑om koji su već primali i bili stabilni na peroralnoj terapiji lijekom Revatio u dozi od 20 mg TID.

Ukupno je 10 bolesnika s PAH‑om bilo uključeno i završilo ispitivanje. Osam je ispitanika primalo bosentan, a jedan je uz bosentan i Revatio uzimao i treprostinil. Nakon davanja lijeka mjereni su krvni tlak u sjedećem i stojećem položaju i srčana frekvencija nakon 30, 60, 120, 180 i 360 minuta od primjene doze. Srednje vrijednosti promjena krvnog tlaka u sjedećem položaju u odnosu na početne vrijednosti bile su najveće 1 sat nakon primjene doze: ‑9,1 mmHg (SD ± 12,5) za sistolički te ‑3,0 mmHg (SD ± 4,9) za dijastolički krvni tlak. Srednje vrijednosti posturalnih promjena sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom vremena su bile male (< 10 mmHg) i vratile su se prema početnim vrijednostima nakon 2 sata.

*Djelotvornost peroralno primijenjenog sildenafila u odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH)*

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 278 bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom, PAH‑om povezanim s bolešću vezivnog tkiva i PAH‑om koji je nastao nakon kirurškog popravka prirođenih srčanih lezija. Bolesnici su randomizirani u jednu od četiri terapijske skupine da primaju placebo, sildenafil u dozi od 20 mg, sildenafil u dozi od 40 mg ili sildenafil u dozi od 80 mg tri puta na dan. Od 278 randomiziranih bolesnika, 277 ih je primilo najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka. Populaciju uključenu u ispitivanje činilo je 68 (25%) muškaraca i 209 (75%) žena, prosječne dobi od 49 godina (raspon: 18 do 81 godina), a početna 6‑minutna postignuta udaljenost hodom bila je između 100 i 450 metara (prosječno: 344 metra). 175 uključenih bolesnika (63%) imalo je dijagnozu primarne plućne hipertenzije, 84 (30%) dijagnozu PAH‑a povezanog s bolešću vezivnog tkiva, a 18 (7%) dijagnozu PAH‑a nastalog nakon kirurškog popravka prirođenih srčanih lezija. Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja II (107/277, 39%) ili III (160/277, 58%) prema klasifikaciji SZO. Srednja vrijednost 6‑minutne postignute udaljenosti hodom na početku ispitivanja iznosila je 378 metara kod funkcionalnog stupnja II te 326 metara kod funkcionalnog stupnja III. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja I (1/277; 0,4%) ili IV (9/277, 3%). Bolesnici s istisnom frakcijom lijeve klijetke od < 45% ili frakcijom skraćenja lijeve klijetke od < 0,2 nisu ispitivani.

Sildenafil (ili placebo) se dodavao bolesnikovoj osnovnoj terapiji, koja je mogla uključivati kombinaciju antikoagulansa, digoksina, blokatora kalcijevih kanala, diuretike ili kisik. Nije bila dopuštena primjena prostaciklina, analoga prostaciklina ni antagonista endotelinskih receptora kao dodatne terapije, kao ni nadomještanje arginina. U ispitivanje nisu uključeni bolesnici koji nisu odgovorili na prethodno liječenje bosentanom.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena od početne do 6‑minutne postignute udaljenosti hodom (engl. *6*‑*minute walk distance,* 6MWD) u 12. tjednu. Statistički značajno povećanje 6MWD‑a zabilježeno je u svim trima skupinama koje su primale različite doze sildenafila u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Povećanje 6MWD‑a korigirano za placebo iznosilo je 45 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 20 mg TID, 46 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 40 mg TID te 50 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 80 mg TID. Učinak se nije značajno razlikovao između različitih doza sildenafila. U bolesnika čiji je početni 6MWD bio slab, < 325 metara, opažena je poboljšana djelotvornost kod primjene viših doza (poboljšanje korigirano za placebo za 58 metara pri dozi od 20 mg TID, za 65 metara pri dozi od 40 mg TID te za 87 metara pri dozi od 80 mg TID).

Prilikom analize prema SZO funkcionalnom stupnju opaženo je statistički značajno povećanje 6MWD‑a u skupini koja je primala dozu od 20 mg. Opaženo povećanje korigirano za placebo je u funkcionalnom stupnju II iznosilo 49 metara (p = 0,0007), a u stupnju III 45 metara (p = 0,0031).

Poboljšanje 6MWD‑a bilo je vidljivo nakon 4 tjedna liječenja i taj je učinak bio održan u 8. i u 12. tjednu. Rezultati su u pravilu bili dosljedni u podskupinama prema etiologiji (primarni i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva), funkcionalnom stupnju po SZO‑u, spolu, rasi, lokaciji, prosječnom plućnom arterijskom tlaku i indeksu plućnog krvožilnog otpora.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika na svim dozama sildenafila postignuto je statistički značajno sniženje srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka i plućnog krvožilnog otpora. Učinci liječenja na srednju vrijednost plućnog arterijskog tlaka, korigirani za placebo, bili su ‑2,7 mmHg (p = 0,04) kod primjene sildenafila u dozi od 20 mg TID, ‑3,0 mmHg (p = 0,01) kod primjene sildenafila u dozi od 40 mg TID te ‑5,1 mmHg (p < 0,0001) kod primjene sildenafila u dozi od 80 mg TID. Učinci liječenja na plućni krvožilni otpor, korigirani za placebo, bili su ‑178 dyn.s/cm5 (p=0,0051) kod primjene sildenafila u dozi od 20 mg TID, ‑195 dyn.s/cm5 (p=0,0017) kod primjene sildenafila u dozi od 40 mg TID te ‑320 dyn.s/cm5 (p < 0,0001) kod primjene sildenafila u dozi od 80 mg TID. Postotno smanjenje plućnog krvožilnog otpora nakon 12 tjedana primjene sildenafila u dozama od 20 mg, 40 mg odnosno 80 mg TID (11,2%, 12,9% odnosno 23,3%) bilo je razmjerno veće od smanjenja sustavnog krvožilnog otpora (7,2%, 5,9% odnosno 14,4%). Nije poznat učinak sildenafila na smrtnost.

Poboljšanje za najmanje jedan SZO funkcionalni stupanj pokazao je u 12. tjednu veći postotak bolesnika na svakoj dozi sildenafila (tj. u 28% ispitanika koji su primali dozu od 20 mg, u 36% koji su primali dozu od 40 mg i u 42% ispitanika koji su primali dozu od 80 mg TID), u usporedbi s placebom (7%). Odgovarajući omjeri izgleda bili su 2,92 (p = 0,0087), 4,32 (p = 0,0004) i 5,75 (p < 0,0001).

*Podaci o dugoročnom preživljenju u populaciji prethodno neliječenih bolesnika*

Bolesnici uključeni u pivotalno ispitivanje s peroralnom primjenom lijeka bili su pogodni za ulazak u dugotrajan produžetak otvorenog ispitivanja. Nakon 3 godine je 87% bolesnika primalo dozu od 80 mg TID. U pivotalnom je ispitivanju lijekom Revatio liječeno ukupno 207 bolesnika te je procjenjivano njihovo dugoročno preživljenje tijekom najmanje 3 godine. U ovoj je populaciji jednogodišnje preživljenje procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom iznosilo 96%, dvogodišnje 91%, a trogodišnje 82%. U bolesnika sa SZO funkcionalnim stupnjem II na početku ispitivanja jednogodišnje je preživljenje iznosilo 99%, dvogodišnje 91%, a trogodišnje 84%, dok je u bolesnika sa SZO funkcionalnim stupnjem III jednogodišnje preživljenje iznosilo 94%, dvogodišnje 90%, a trogodišnje 81%.

*Djelotvornost peroralno primijenjenog sildenafila u odraslih bolesnika s PAH‑om (kada se primjenjuje u kombinaciji s epoprostenolom)*

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s 267 bolesnika s PAH‑om koji su bili stabilizirani na intravenskoj terapiji epoprostenolom. Obuhvaćeni su bili bolesnici s primarnom plućnom arterijskom hipertenzijom (212/267, 79%) i PAH‑om povezanim s bolešću vezivnog tkiva (55/267, 21%). Većina bolesnika imala je bolest funkcionalnog stupnja II (68/267, 26%) ili III (175/267, 66%) prema SZO klasifikaciji. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja I (3/267, 1%) ili IV (16/267, 6%), dok za nekoliko bolesnika nije bio poznat funkcionalni stupanj bolesti (5/267, 2%). Bolesnici su randomizirani na placebo ili sildenafil (u fiksnoj titraciji počevši od 20 mg, zatim 40 mg te na kraju 80 mg tri puta na dan, ovisno o podnošljivosti) u kombinaciji s epoprostenolom koji se primjenjivao intravenski.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena od početne do 6‑minutne postignute udaljenosti hodom u 16. tjednu. Ustanovljena je statistički značajna korist primjene sildenafila u usporedbi s placebom u 6‑minutnoj postignutoj udaljenosti hodom. Opaženo je prosječno, za placebo korigirano povećanje prehodane udaljenosti od 26 metara u korist sildenafila (95% CI: 10,8; 41,2) (p = 0,0009). U bolesnika koji su na početku ispitivanja mogli prehodati udaljenost od ≥ 325 metara, učinak liječenja iznosio je 38,4 metra u korist sildenafila; u bolesnika koji su na početku ispitivanja mogli prehodati udaljenost od < 325 metara, učinak liječenja iznosio je 2,3 metra u korist placeba. U bolesnika s primarnim PAH‑om je učinak liječenja bio 31,1 metar, u usporedbi sa 7,7 metara u bolesnika s PAH‑om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. S obzirom na mali uzorak, razlika u rezultatima između ovih randomizacijskih podskupina mogla je nastati slučajno.

U bolesnika liječenih sildenafilom postignuto je statistički značajno sniženje srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Opažena je srednja, placebo korigirana, vrijednost učinka liječenja od ‑3,9 mmHg u korist sildenafila (95% CI: ‑5,7; ‑2,1) (p = 0,00003). Sekundarni ishod bilo je vrijeme do kliničkog pogoršanja, definirano kao vrijeme od randomizacije do prve pojave događaja kliničkog pogoršanja (smrt, presađivanje pluća, uvođenje liječenja bosentanom ili kliničko pogoršanje koje je zahtijevalo promjenu terapije epoprostenolom). Liječenje sildenafilom značajno je odgodilo vrijeme do kliničkog pogoršanja PAH‑a u usporedbi s placebom (p = 0,0074). U skupini koja je primala placebo epizode kliničkog pogoršanja doživjela su 23 ispitanika (17,6%), u usporedbi s 8 ispitanika u skupini liječenoj sildenafilom (6,0%).

*Podaci o dugoročnom preživljenju u ispitivanju u kojemu se kao osnovni lijek primjenjivao epoprostenol*

Bolesnici uključeni u ispitivanje dodatnog liječenja epoprostenolom bili su pogodni za ulazak u dugotrajan produžetak otvorenog ispitivanja. Nakon 3 godine je 68% bolesnika primalo dozu od 80 mg TID. U inicijalnom su ispitivanju lijekom Revatio liječena ukupno 134 bolesnika te je praćeno njihovo dugoročno preživljenje tijekom najmanje 3 godine. U ovoj je populaciji jednogodišnje preživljenje procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom iznosilo 92%, dvogodišnje 81%, a trogodišnje 74%.

Djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s PAH-om (kada se primjenjuje u kombinaciji s bosentanom)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 103 klinički stabilna bolesnika s PAH-om (WHO FC II i III) liječenih bosentanom najmanje tri mjeseca. Bolesnici s PAH-om uključivali su one s primarnim PAH-om i one s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. Bolesnici su randomizirani u skupine sa placebom ili sa sildenafilom (20 mg tri puta na dan) u kombinaciji s bosentanom (62,5-125 mg dva puta na dan). Primarni ishod za djelotvornost bila je promjena od početne vrijednosti 6MWD-a u 12. tjednu. Rezultati pokazuju da nema značajne razlike u srednjoj vrijednosti promjene u 6MWD-u u odnosu na početne vrijednosti između sildenafila (20 mg tri puta na dan) i placeba (13,62 m (95% CI: -3,89 do 31,12) i 14,08 m (95% CI: -1,78 do 29,95)).

Razlike u 6MWD-u zapažene su između bolesnika s primarnim PAH-om i bolesnika s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. Za ispitanike s primarnim PAH-om (67 ispitanika), srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti bile su 26,39 m (95% CI: 10,70 do 42,08) i 11,84 m (95% CI: -8,83 do 32,52) za skupinu koja je primala placebo.

Međutim, za ispitanike s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva (36 ispitanika), srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti bile su -18,32 m i 17,50 m za skupinu koja je primala sildenafil, odnosno placebo.

Ukupno rečeno, općenito su nuspojave bile slične između dvije terapijske skupine (sildenafil plus bosentan u odnosu na sam bosentan) i sukladne poznatom sigurnosnom profilu sildenafila kada je primijenjen kao monoterapija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Učinci na smrtnost u odraslih osoba s PAH‑om

Ispitivanje za istraživanje učinaka različitih razina doza sildenafila na smrtnost u odraslih osoba s PAH‑om provedeno je nakon opažanja većeg rizika od smrtnosti u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali visoku dozu sildenafila TID, na temelju tjelesne težine, u usporedbi s onim bolesnicima koji su uzimali nižu dozu u dugotrajnom produžetku pedijatrijskog kliničkog ispitivanja.

Ispitivanje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama u 385 odraslih osoba s PAH‑om. Bolesnici su bili nasumice dodijeljeni u omjeru 1:1:1 jednoj od tri skupine formirane prema doziranju (5 mg TID (4 puta niža doza od preporučene doze), 20 mg TID (preporučena doza) i 80 mg TID (4 puta veća doza od preporučene doze)). Ukupno, većina ispitanika nije prethodno bila liječena radi PAH‑a (83,4 %). Kod većine ispitanika je etiologija PAH‑a bila idiopatska (71,7 %). Najčešća funkcionalna klasa prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) bila je funkcionalna klasa III (57,7 % ispitanika). Sve tri ispitivane skupine bile su dobro uravnotežene s obzirom na početne vrijednosti demografskih karakteristika podskupina vezane uz povijest liječenja PAH‑a i etiologiju PAH‑a, kao i kategorije funkcionalnih klasa prema kriterijima SZO‑a.

Stope smrtnosti iznosile su 26,4 % (n = 34) za dozu od 5 mg TID, 19,5 % (n = 25) za dozu od 20 mg TID i 14,8 % (n = 19) za dozu od  80 mg TID.

Pedijatrijska populacija

*Perzistentna plućna hipertenzija u novorođenčadi*

Randomizirano dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s dvije paralelne skupine, bilo je provedeno u 59 novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta (engl. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) ili hipoksičnim zatajenjem pluća (engl. *hypoxic respiratory failure*, HRF) u riziku za PPHN s oksigenacijskim indeksom (OI)  >15 i <60. Primarni cilj je bio procjena djelotvornosti i sigurnosti i.v. sildenafila kad je dodan inhalacijskom dušikovom oksidu u usporedbi sa dušikovim oksidom kad je primijenjen sam.

Koprimarne mjere ishoda bile su stopa neuspjeha u liječenju, definiranog kao potreba za dodatnim liječenjem PPHN, potreba za izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), ili smrt tijekom trajanja ispitivanja; kao i trajanje liječenja inhalacijskim dušikovim oksidom (iNO) nakon početka i.v. primjene ispitivanog lijeka bolesnicima koji nisu imali neuspjeh u liječenju. Razlika u stopi neuspjeha u liječenju nije bila statistički značajna između dvije liječene skupine (27,6% u skupini koja je primala iNO + i.v. sildenafil i 20,0% u skupini koja je primala iNO + placebo). Za bolesnike koji nisu imali neuspjeh u liječenju, srednja vrijednost trajanja primjene iNO terapije nakon početka i.v. primjene ispitivanog lijeka bila je ista, otprilike 4,1 dan, za obje skupine.

Štetni događaji nastali tijekom liječenja i ozbiljni štetni događaji prijavljeni su kod 22 (75,9%) odnosno 7 (24,1%) ispitanika u skupini liječenoj sa iNO + i.v. sildenafil, i kod 19 (63,3%) odnosno 2 (6,7%) ispitanika u skupini liječenoj sa iNO + placebo. Najčešće prijavljeni štetni događaji nastali tijekom liječenja u skupini liječenoj sa iNO + i.v. sildenafil bili su hipotenzija (8 [27,6%] ispitanika),  hipokalemija (7 [24,1%] ispitanika), anemija i sindrom apstinencije od lijeka (4 [13,8%] ispitanika) te bradikardija (3 [10,3%] ispitanika), dok su u skupini liječenoj sa iNO + placebo prijavljeni štetni događaji bili pneumotoraks (4 [13,3%] ispitanika), anemija, edem, hiperbilirubinemija, povećane vrijednosti C-reaktivnog proteina i hipotenzija (3 [10,0%] ispitanika) (vidjeti dio 4.2).

**5.2** **Farmakokinetička svojstva**

Apsorpcija

Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti sildenafila nakon peroralne primjene je 41% (raspon 25‑63%). U ispitivanju A1481262 zabilježeni su Cmax od 248 ng/ml, klirens od 30,3 l/h i AUC(0‑8) od 330 ng.h/ml. Cmax N‑dezmetil metabolita iznosio je 30,8 ng/ml, a AUC(0‑8) 147 ng.h/ml.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije sildenafila u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) je 105 l, što ukazuje na to da se on raspodjeljuje u tkiva. Nakon peroralnih doza od 20 mg tri puta na dan, srednja vrijednost najveće ukupne koncentracije sildenafila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 113 ng/ml. Sildenafil i njegov glavni N‑dezmetil metabolit u cirkulaciji se približno 96% vežu za proteine plazme. Vezanje za proteine ne ovisi o ukupnoj koncentraciji lijeka.

Biotransformacija

Sildenafil se pretežno metabolizira pomoću jetrenih mikrosomalnih izoenzima CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (manji put). Glavni metabolit u cirkulaciji nastaje N‑demetilacijom sildenafila. Ovaj metabolit ima profil selektivnosti za fosfodiesteraze sličan sildenafilu, a njegova *in vitro* potencija za PDE5 iznosi oko 50% potencije osnovnog spoja. N‑dezmetil metabolit se dalje metabolizira, uz terminalni poluvijek od približno 4 sata. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom plazmatske koncentracije N‑dezmetil metabolita iznose približno 72% koncentracije sildenafila nakon primjene peroralne doze od 20 mg tri puta na dan (što čini doprinos od 36% farmakološkim učincima sildenafila). Nije poznat posljedični učinak na djelotvornost. U zdravih su dobrovoljaca razine N‑dezmetil metabolita u plazmi nakon intravenske primjene značajno niže od onih opaženih nakon peroralne primjene. U stanju dinamičke ravnoteže koncentracije N‑dezmetil metabolita nakon intravenske primjene iznose približno 16% koncentracije sildenafila, dok nakon peroralne primjene one iznose 61% koncentracije sildenafila.

Eliminacija

Ukupan klirens sildenafila iz tijela iznosi 41 l/h, uz posljedični poluvijek u terminalnoj fazi od 3 do 5 sati. Nakon peroralne ili intravenske primjene sildenafil se izlučuje u obliku metabolita pretežito fecesom (oko 80% primijenjene peroralne doze) te u manjoj mjeri mokraćom (oko 13% primijenjene peroralne doze).

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

*Starije osobe*

Zdravi stariji dobrovoljci (65 ili više godina) su imali smanjen klirens sildenafila, što je rezultiralo približno 90% višim plazmatskim koncentracijama sildenafila i aktivnog N‑dezmetil metabolita u odnosu na one u zdravih mlađih dobrovoljaca (18‑45 godina). Zbog dobno uvjetovanih razlika u vezanju za proteine u plazmi, odgovarajuće povećanje koncentracije slobodnog sildenafila u plazmi iznosilo je oko 40%.

*Insuficijencija bubrega*

U dobrovoljaca s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina = 30‑80 ml/min) farmakokinetika sildenafila nije se promijenila nakon jedne peroralne doze od 50 mg. U dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) klirens sildenafila je bio smanjen, što je rezultiralo srednjom vrijednošću povećanja AUC od 100%, a Cmax od 88% u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja bubrega podudarnima s obzirom na dob. Osim toga, vrijednosti AUC i Cmax N‑dezmetil metabolita bile su značajno povećane (200% odnosno 79%) u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom bubrega.

*Insuficijencija jetre*

U dobrovoljaca s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B) klirens sildenafila je bio smanjen, što je rezultiralo povećanjem AUC (85%) i Cmax (47%) u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja jetre podudarnima s obzirom na dob. Osim toga, vrijednosti AUC i Cmax N‑dezmetil metabolita bile su značajno povećane (154% odnosno 87%) u ispitanika s cirozom u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. Nije ispitivana farmakokinetika sildenafila u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

*Populacijska farmakokinetika*

U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, prosječne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže su u ispitivanom rasponu peroralnih doza od 20 do 80 mg tri puta na dan bile 20‑50% više nego u zdravih dobrovoljaca. Vrijednosti Cmin bile su dvostruko veće nego u zdravih dobrovoljaca. Oba nalaza upućuju na manji klirens i/ili veću bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom u odnosu na zdrave dobrovoljce.

**5.3** **Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U mladunčadi štakora koji su prije i nakon okota primali 60 mg/kg sildenafila opaženi su smanjena veličina legla, manja težina mladunaca 1. dana te smanjeno 4‑dnevno preživljenje, pri razinama izloženosti koje su bile približno 50 puta veće od očekivane izloženosti u ljudi pri intravenskoj dozi od 10 mg tri puta na dan. U nekliničkim ispitivanjima učinci su zapaženi pri razinama izloženosti koje se smatraju dovoljne većima od maksimalne izloženosti lijeku u ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu.

Pri klinički relevantnim razinama izloženosti, u životinja nisu zabilježene nuspojave koje bi mogle biti značajne za kliničku primjenu, a koje nisu opažene i u kliničkim ispitivanjima.

**6.** **FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

glukoza

voda za injekcije

**6.2** **Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ni otapalima za intravensku primjenu osim onih navedenih u dijelu 6.6.

**6.3** **Rok valjanosti**

3 godine.

**6.4** **Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

**6.5** **Vrsta i sadržaj spremnika**

Jedno pakiranje sadrži jednu prozirnu staklenu bočicu od 20 ml (staklo tipa I), s klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

**6.6** **Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Lijek nije potrebno razrjeđivati niti pripremati prije primjene.

Jedna bočica od 20 ml sadrži 10 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata). Za preporučenu dozu od 10 mg potreban je volumen od 12,5 ml, koji se primjenjuje u obliku intravenske bolusne injekcije.

Dokazana je kemijska i fizikalna kompatibilnost sa sljedećim otapalima:

5 %-tnom otopinom glukoze

0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida

otopinom Ringerovog laktata

5 %-tnom otopinom glukoze/ 0,45 %-tnom otopinom natrijevog klorida

5 %-tnom otopinom glukoze/ otopinom Ringerovog laktata

5 %-tnom otopinom glukoze/ otopinom kalijevog klorida od 20 mEq

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7.** **NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nizozemska

**8.** **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/05/318/002

**9.** **DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. rujna 2010.

**10.** **DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**1.** **NAZIV LIJEKA**

Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

**2.** **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Nakon pripreme, jedan ml oralne suspenzije sadrži 10 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).

Jedna boca pripremljene oralne suspenzije (112 ml) sadrži 1,12 g sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedan ml rekonstituirane oralne suspenzije sadrži 250 mg sorbitola.

Jedan ml rekonstituirane oralne suspenzije sadrži 1 mg natrijevog benzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3.** **FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za oralnu suspenziju.

Bijeli do bjelkasti prašak.

**4.** **KLINIČKI PODACI**

**4.1** **Terapijske indikacije**

Odrasli

Liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), u cilju poboljšanja tjelesne sposobnosti. Dokazana je djelotvornost u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s bolešću vezivnog tkiva.

Pedijatrijska populacija

Liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom. Djelotvornost u smislu poboljšanja tjelesne sposobnosti ili plućne hemodinamike dokazana je u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s prirođenom srčanom bolešću (vidjeti dio 5.1).

**4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora započeti i nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u liječenju plućne arterijske hipertenzije. U slučaju kliničkog pogoršanja unatoč liječenju lijekom Revatio, treba razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Doziranje

*Odrasli*

Preporučena doza je 20 mg tri puta na dan (TID). Liječnici trebaju savjetovati bolesnicima koji zaborave uzeti Revatio da uzmu dozu što prije, a zatim nastave s uobičajenom dozom. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

*Pedijatrijska populacija (1 do 17 godina)*

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 1 do 17 godina preporučena doza u bolesnika tjelesne težine ≤ 20 kg iznosi 10 mg (1 ml rekonstituirane suspenzije) tri puta na dan, a u bolesnika tjelesne težine > 20 kg ona iznosi 20 mg (2 ml rekonstituirane suspenzije) tri puta na dan. U pedijatrijskih bolesnika s PAH‑om ne smiju se primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti i dijelove 4.4 i 5.1).

*Bolesnici koji uzimaju druge lijekove*

U principu, bilo kakva prilagodba doze smije se primijeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika. Mora se razmotriti snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan kada se sildenafil primjenjuje u bolesnika koji već primaju inhibitore CYP3A4 poput eritromicina ili sakvinavira. Preporučuje se snižavanje doze na 20 mg jedanput na dan u slučaju istodobne primjene s jakim inhibitorima CYP3A4: klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom. Za informacije o primjeni sildenafila s najjačim inhibitorima CYP3A4, vidjeti dio 4.3. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu sildenafila kada se primjenjuje istodobno s induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

*Stariji (≥ 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Klinička djelotvornost mjerena 6‑minutnom postignutom udaljenošću hodom može biti manja u starijih bolesnika.

*Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan treba razmotriti nakon pažljive procjene koristi i rizika samo ako bolesnik dobro ne podnosi lijek.

*Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B). Snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan treba razmotriti nakon pažljive procjene koristi i rizika samo ako bolesnik dobro ne podnosi lijek.

Revatio je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3).

*Pedijatrijska populacija (djeca mlađa od 1 godine i novorođenčad)*

Sildenafil se ne smije primjenjivati u novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta izvan odobrenih indikacija budući da rizici nadmašuju koristi (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost i djelotvornost lijeka Revatio u drugim stanjima u djece mlađe od 1 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Prekid liječenja

Ograničeni podaci upućuju na to da nagli prekid primjene lijeka Revatio nije povezan s povratnim pogoršanjem plućne arterijske hipertenzije. Međutim, kako bi se izbjeglo eventualno naglo pogoršanje kliničkog stanja tijekom ukidanja terapije, mora se razmotriti postupno smanjivanje doze. Preporučuje se pojačan nadzor tijekom razdoblja ukidanja lijeka.

Način primjene

Revatio prašak za oralnu suspenziju namijenjen je samo za peroralnu primjenu. Pripremljenu oralnu suspenziju (bijelu oralnu suspenziju s okusom grožđa) treba uzimati u razmaku od oko 6 do 8 sati, s hranom ili bez nje.

Prije navlačenja potrebne doze, bocu treba snažno tresti najmanje 10 sekundi.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

**4.3** **Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s donorima dušikovog oksida (poput amil nitrita) ili nitratima u bilo kojem obliku, zbog hipotenzivnih učinaka nitrata (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena s PDE5 inhibitiorima, uključujući sildenafil, zajedno sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat, je kontraindicirana i može potencijalno dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s najjačim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirom) (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost sildenafila nije ispitana u sljedećim podskupinama bolesnika te je njegova primjena stoga kontraindicirana:

u bolesnika s teškim oštećenjem jetre,

u bolesnika koji su nedavno imali moždani udar ili infarkt miokarda,

u bolesnika koji kod uvođenja lijeka imaju tešku hipotenziju (krvni tlak < 90/50 mmHg).

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nije utvrđena djelotvornost lijeka Revatio u bolesnika s teškom plućnom arterijskom hipertenzijom (funkcionalni stupanj IV). Ako se klinička situacija pogoršava, mora se razmotriti primjena lijekova koji se preporučuju u teškoj fazi bolesti (npr. epoprostenol) (vidjeti dio 4.2). Nije utvrđena ravnoteža koristi i rizika primjene sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalnog stupnja I prema SZO klasifikaciji.

Ispitivanja sildenafila provedena su u sljedećim oblicima plućne arterijske hipertenzije: primarnoj (idiopatskoj), onoj povezanoj s bolešću vezivnog tkiva i onoj povezanoj s prirođenom bolešću srca (vidjeti dio 5.1). Ne preporučuje se primjena sildenafila u drugim oblicima PAH‑a.

U dugoročnom produljenju ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika opažena je povećana smrtnost u bolesnika koji su primali veće doze od preporučenih. Stoga se u pedijatrijskih bolesnika s PAH‑om ne smiju primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti i dijelove 4.2 i 5.1).

Retinitis pigmentosa

Sigurnost sildenafila nije ispitivana u bolesnika s poznatim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice, kakav je *retinitis pigmentosa* (manji dio tih bolesnika ima genetske poremećaje mrežničnih fosfodiesteraza), te se stoga njegova primjena ne preporučuje.

Vazodilatacijsko djelovanje

Kad propisuju sildenafil, liječnici moraju pažljivo razmotriti hoće li blagi do umjereni vazodilatacijski učinci sildenafila štetno utjecati na bolesnike s određenim podležećim stanjima, kao što su hipotenzija, gubitak tekućine, teška opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke ili autonomna disfunkcija (vidjeti dio 4.4).

Kardiovaskularni faktori rizika

Nakon stavljanja u promet sildenafila u liječenju muške erekcijske disfunkcije prijavljeni su ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, prolaznu ishemijsku ataku, hipertenziju i hipotenziju, koji su bili vremenski povezani s primjenom sildenafila. U većine, ali ne i svih tih bolesnika već su postojali kardiovaskularni faktori rizika. Prijavljeno je da su mnogi od tih događaja nastupili tijekom ili ubrzo nakon spolnog odnosa, a nekoliko ih je prijavljeno ubrzo nakon uzimanja sildenafila bez seksualne aktivnosti. Ne može se utvrditi jesu li ti događaji izravno povezani s tim faktorima rizika ili s drugim faktorima.

Prijapizam

Sildenafil se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomskim deformitetima penisa (poput angulacije, kavernozne fibroze ili Peyronijeve bolesti) i u bolesnika koji pate od nekih stanja koja mogu biti predispozicija za prijapizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

U iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su produljena erekcija i prijapizam. U slučaju erekcije koja traje dulje od 4 sata, bolesnik treba zatražiti hitnu medicinsku pomoć. Ako se prijapizam ne liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije (vidjeti dio 4.8).

Vazookluzivne krize u bolesnika s anemijom srpastih stanica

Sildenafil se ne smije primjenjivati u bolesnika s plućnom hipertenzijom koja je posljedica anemije srpastih stanica. U jednom su kliničkom ispitivanju događaji vazookluzivnih kriza koje su zahtijevale hospitalizaciju prijavljeni češće u bolesnika koji su primali Revatio nego u onih koji su primali placebo, što je dovelo do prijevremenog prekida tog ispitivanja.

Poremećaji vida

Kod uzimanja sildenafila i drugih inhibitora PDE5 spontano su prijavljeni slučajevi oštećenja vida. Slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, što je rijetko stanje, prijavljeni su spontano u opservacijskim ispitivanjima povezano s unosom sildenafila i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). U slučaju iznenadnog poremećaja vida liječenje lijekom Revatio je potrebno odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje (vidjeti dio 4.3).

Alfa‑blokatori

Savjetuje se oprez kada se sildenafil primjenjuje u bolesnika koji uzimaju alfa‑blokatore jer istodobna primjena može u osjetljivih osoba dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije, bolesnici moraju biti hemodinamički stabilni na terapiji alfa‑blokatorom prije započinjanja liječenja sildenafilom. Liječnici trebaju uputiti bolesnike kako trebaju postupiti u slučaju simptoma posturalne hipotenzije.

Poremećaji krvarenja

Ispitivanja na trombocitima u ljudi pokazuju da sildenafil pojačava antiagregacijski učinak natrijevog nitroprusida *in vitro*. Nema podataka o sigurnosti primjene sildenafila u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnim želučanim vrijedom. Stoga sildenafil u tih bolesnika treba primijeniti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Antagonisti vitamina K

U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom postoji mogućnost povećanog rizika od krvarenja kada se započinje liječenje sildenafilom u bolesnika koji već uzimaju antagonist vitamina K, osobito u onih bolesnika u kojih je plućna arterijska hipertenzija posljedica bolesti vezivnog tkiva.

Venske okluzivne bolesti

Nema podataka o primjeni sildenafila u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s plućnom vensko-okluzivnom bolesti. Međutim, prijavljeni su slučajevi po život opasnog plućnog edema kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) u tih bolesnika. Stoga, pojave li se znakovi plućnog edema kod primjene sildenafila u bolesnika s plućnom hipertenzijom, mora se uzeti u obzir moguću povezanost s vensko-okluzivnom bolesti.

Podaci o pomoćnoj tvari

Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju sadrži sorbitol koji je izvor fruktoze. Bolesnici s

nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju sadrži 1 mg natrijevog benzoata po ml rekonstituirane oralne suspenzije. Benzoati mogu povećati razine nekonjugiranog bilirubina odvajanjem bilirubina od albumina, što može pojačati novorođenačku žuticu. Novorođenačka hiperbilirubinemija može dovesti do kernikterusa (odlaganje nekonjugiranog bilirubina u tkivu mozga) i encefalopatije.

Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml rekonstituirane oralne suspenzije. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

Primjena sildenafila s bosentanom

Djelotvornost sildenafila u bolesnika već liječenih bosentanom još nije sa sigurnošću dokazana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Istodobna primjena s drugim PDE5 inhibitorima

U bolesnika s PAH-om nije se ispitivala sigurnost i djelotvornost sildenafila primjenjenog istodobno s drugim PDE5 inhibitorima, uključujući i lijek Viagra te se istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

**4.5** **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Učinci drugih lijekova na sildenafil

*Ispitivanja in vitro*

Sildenafil se prvenstveno metabolizira posredstvom izoformi (CYP) 3A4 (glavni put) i 2C9 (manji put) citokroma P450. Stoga inhibitori tih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafila, dok ga njihovi induktori mogu povećati. Za preporuke o doziranju vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

*Ispitivanja* *in vivo*

Procijenjeno je istodobno liječenje peroralnim sildenafilom i intravenski primijenjenim epoprostenolom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Djelotvornost i sigurnost sildenafila primijenjenog istodobno s drugim lijekovima za plućnu arterijsku hipertenziju (npr. ambrisentan, iloprost) nije ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stoga se u slučaju istodobne primjene preporučuje oprez.

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene sildenafila i drugih inhibitora PDE5 nije ispitana u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.4).

Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici iz kliničkih ispitivanja u plućnoj arterijskoj hipertenziji ukazala je na smanjen klirens i/ili povećanu bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene kada se ovaj lijek primjenjivao zajedno sa supstratima CYP3A4 i kombinacijom supstrata CYP3A4 i beta‑blokatora. To su bili jedini faktori sa statistički značajnim utjecajem na farmakokinetiku sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Izloženost sildenafilu u bolesnika koji su uzimali supstrate CYP3A4 bila je 43% veća, a u onih koji su uzimali supstrate CYP3A4 s beta‑blokatorima 66% veća u usporedbi s bolesnicima koji nisu uzimali lijekove iz navedenih skupina. Izloženost sildenafilu pri dozi od 80 mg tri puta na dan bila je peterostruko veća u odnosu na izloženost pri dozi od 20 mg tri puta na dan. Ovaj raspon koncentracija obuhvaća povećanje izloženosti sildenafilu opaženo u posebno dizajniranim ispitivanjima interakcija s inhibitorima CYP3A4 (osim sa najjačim CYP3A4 inhibitorima, primjerice ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirom).

Činilo se da induktori CYP3A4 značajno utječu na farmakokinetiku sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, što je potvrđeno u *in vivo* ispitivanju interakcije s induktorom CYP3A4 bosentanom.

Istodobna primjena bosentana (umjerenog induktora CYP3A4, CYP2C9, a možda i CYP2C19) u dozi od 125 mg dva puta na dan sa sildenafilom u dozi od 80 mg tri puta na dan (u stanju dinamičke ravnoteže) tijekom 6 dana u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem AUC sildenafila od 63%. U slučaju istodobne primjene preporučuje se oprez. Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici sildenafila u odraslih bolesnika s PAH-om iz kliničkih ispitivanja, uključujući 12-tjedno ispitivanje za procjenu djelotvornosti i sigurnosti peroralnog sildenafila 20 mg tri puta dnevno koji se dodaje stabilnoj dozi bosentana (62,5 mg – 125 mg dvaput dnevno) pokazala je da se izloženost sildenafilu smanjila kod istodobne primjene bosentana, slično onome što je primijećeno u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Mora se pomno nadzirati djelotvornost sildenafila u bolesnika koji istodobno uzimaju jake induktore CYP3A4, poput karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, gospine trave i rifampicina.

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze ritonavira, koji je veoma jaki inhibitor citokroma P450, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta na dan) sa sildenafilom (jedna doza od 100 mg) povećala je Cmax sildenafila za 300% (4 puta), a AUC sildenafila u plazmi za 1000% (11 puta). Nakon 24 sata su plazmatske razine sildenafila još uvijek bile oko 200 ng/ml, u usporedbi s približno 5 ng/ml kada se sildenafil primjenjivao sam. To je u skladu s izraženim učincima ritonavira na široki spektar supstrata P450. Na temelju ovih farmakokinetičkih rezultata kontraindicirana je istodobna primjena sildenafila s ritonavirom u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze sakvinavira, koji je inhibitor CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže (1200 mg tri puta na dan) sa sildenafilom (jedna doza od 100 mg) povećala je Cmax sildenafila za 140%, a AUC sildenafila za 210%. Sildenafil nije utjecao na farmakokinetiku sakvinavira. Za preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2.

Kada je jedna doza od 100 mg sildenafila primijenjena sa umjerenim inhibitorom CYP3A4 eritromicinom u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta na dan tijekom 5 dana), sustavna izloženost sildenafilu (AUC) povećala se za 182%. Za preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2. U zdravih muških dobrovoljaca nije bilo dokaza o utjecaju azitromicina (500 mg na dan tijekom 3 dana) na AUC, Cmax, Tmax, konstantu brzine eliminacije niti kasniji poluvijek sildenafila ili njegovog glavnog metabolita u cirkulaciji. Nije potrebno prilagođavati dozu. Cimetidin (800 mg), inhibitor citokroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, izazvao je povećanje koncentracije sildenafila u plazmi od 56% kada je primijenjen istodobno sa sildenafilom (50 mg) u zdravih dobrovoljaca. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Za očekivati je da će najjači inhibitori CYP3A4, poput ketokonazola i itrakonazola, imati slične učinke kao ritonavir (vidjeti dio 4.3). Očekuje se da će učinak inhibitora CYP3A4 kao što su klaritromicin, telitromicin i nefazodon biti između učinka ritonavira i učinka inhibitora CYP3A4 poput sakvinavira ili eritromicina; pretpostavlja se da će izloženost sedmerostruko porasti. Stoga se preporučuje prilagodba doze kod primjene inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom upućuje na to da istodobna primjena beta-blokatora u kombinaciji sa supstratima CYP3A4 može rezultirati dodatnim povećanjem izloženosti sildenafilu u usporedbi s primjenom samo supstrata CYP3A4.

Sok od grejpa je slab inhibitor CYP3A4 u stijenci crijeva i može izazvati malo povećanje plazmatskih koncentracija sildenafila. Nije potrebno prilagođavati dozu, ali se istodobna primjena sildenafila i soka od grejpa ne preporučuje.

Pojedinačne doze antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) nisu utjecale na bioraspoloživost sildenafila.

Istodobna primjena oralnih kontraceptiva (etinilestradiol 30 µg i levonorgestrel 150 µg) nije utjecala na farmakokinetiku sildenafila.

Nikorandil je hibrid aktivatora kalijevih kanala i nitrata. Zbog komponente nitrata moguća je ozbiljna interakcija sa sildenafilom (vidjeti dio 4.3).

Učinci sildenafila na druge lijekove

*Ispitivanja in vitro*

Sildenafil je slab inhibitor izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 citokroma P450 (IC50 > 150 μm).

Nema podataka o interakciji sildenafila i nespecifičnih inhibitora fosfodiesteraze kao što su teofilin ili dipiridamol.

*Ispitivanja* *in vivo*

Nisu opažene značajne interakcije kada je sildenafil (50 mg) primijenjen istodobno s tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), koji se oba metaboliziraju pomoću CYP2C9.

Sildenafil nije imao značajan učinak na izloženost atorvastatinu (AUC povećan za 11%), što upućuje na to da sildenafil nema klinički značajan učinak na CYP3A4.

Nisu zabilježene interakcije između sildenafila (jedna doza od 100 mg) i acenokumarola.

Sildenafil (50 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nije pojačao hipotenzivne učinke alkohola u zdravih dobrovoljaca sa srednjom vrijednošću najviše razine alkohola u krvi od 80 mg/dl.

U ispitivanju provedenom sa zdravim dobrovoljcima sildenafil je u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan) povećao AUC bosentana (125 mg dva puta na dan) za 50%. Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici sildenafila iz ispitivanja u odraslih bolesnika s PAH-om kod kojih se kao osnovni lijek primjenjivao bosentan (62,5 mg - 125 mg dva puta na dan) pokazala je povećanje 20% (95% CI: 9,8 - 30,8) AUC bosentana kod istodobne primjene sildenafila u stanju dinamičke ravnoteže (20 mg tri puta na dan) u odnosu na ono zapaženo u zdravih dobrovoljaca kada se istodobno primjenjivao s 80 mg sildenafila tri puta na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U specifičnom ispitivanju interakcije, u kojemu se sildenafil (100 mg) primjenjivao zajedno s amlodipinom u hipertenzivnih bolesnika, zabilježeno je dodatno sniženje sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju iznosilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog tlaka bila su podjednako velika kao i kada se sildenafil primjenjivao sam u zdravih dobrovoljaca.

U tri specifična ispitivanja interakcija između lijekova, alfa-blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg ili 100 mg) su istodobno primijenjeni bolesnicima s benignom hiperplazijom prostate (BHP), stabiliziranima na terapiji doksazosinom. U populacijama bolesnika u ta tri ispitivanja zabilježena je srednja vrijednost dodatnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, odnosno 8/4 mmHg te srednja vrijednost dodatnog sniženja krvnog tlaka u stojećem položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, odnosno 4/5 mmHg. Kada su se sildenafil i doksazosin istodobno primjenjivali u bolesnika stabiliziranih na terapiji doksazosinom, bilo je rijetkih prijava o bolesnicima u kojih se pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Te su prijave uključivale omaglicu i ošamućenost, no ne i sinkopu. Istodobna primjena sildenafila u bolesnika koji uzimaju alfa‑blokatore može u osjetljivih osoba dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije utjecao na farmakokinetiku inhibitora HIV proteaze sakvinavira, koji je supstrat/inhibitor CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže.

Sukladno njegovim poznatim učincima na signalni put dušikovog oksida/cGMP‑a (vidjeti dio 5.1), pokazalo se da sildenafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Stoga je kontraindicirana njegova istodobna primjena s donorima dušikovog oksida ili nitratima u bilo kojem obliku (vidjeti dio 4.3).

Riociguat: Neklinička ispitivanja su pokazala aditivan učinak na sniženje krvnog tlaka kada se PDE5 inhibitori koriste u kombinaciji sa riociguatom. U kliničkim ispitivanjima, riociguat je pokazao da pojačava hipotenzivni učinak PDE5 inhibitora.U ispitivanoj skupini nije dokazan povoljan klinički učinak kombinirane terapije. Istodobna upotreba riociguata sa PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Sildenafil nije imao klinički značajan utjecaj na koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi (etinilestradiol 30 µg i levonorgestrel 150 µg).

Dodavanje jednokratne doze sildenafila sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog tlaka, u usporedbi s primjenom samo sakubitrila/valsartana. Stoga je nužan oprez kada se započne liječenje sildenafilom u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

**4.6** **Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene reproduktivne dobi i kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog nedostatka podataka o učincima lijeka Revatio u trudnica ne preporučuje se primjena lijeka Revatio u žena reproduktivne dobi, osim ako istodobno ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni sildenafila u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću i razvoj embrija i fetusa. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksičnost za postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Zbog nedostatnih podataka Revatio se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja provedena među dojiljama. Podaci dobiveni od jedne dojilje ukazuju na to da se sildenafil i njegov aktivni metabolit N-dezmetilsildenafil izlučuju u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Nisu dostupni klinički podaci povezani sa štetnim događajima u dojenčadi, ali ne očekuje se da će unesene količine prouzročiti ikakve nuspojave. Liječnici koji propisuju lijek trebaju pažljivo procijeniti majčinu kliničku potrebu za sildenafilom i mogući nastanak bilo kakve nuspojave u dojenčeta.

Plodnost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

**4.7** **Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Revatio umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

S obzirom na to da su u kliničkim ispitivanjima sildenafila prijavljene omaglica i promjene vida, bolesnici moraju biti svjesni kako bi Revatio na njih mogao djelovati prije nego upravljaju vozilom ili rukuju strojevima.

**4.8** **Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

U pivotalnom placebom kontroliranom ispitivanju lijeka Revatio u liječenju plućne arterijske hipertenzije ukupno je 207 bolesnika randomizirano na liječenje lijekom Revatio u dozi od 20 mg, 40 mg ili 80 mg tri puta na dan (TID), dok je 70 bolesnika randomizirano na placebo. Liječenje je trajalo 12 tjedana. Ukupna učestalost prekida liječenja u bolesnika liječenih sildenafilom u dozama od 20 mg, 40 mg i 80 mg TID iznosila je 2,9%, 3,0% odnosno 8,5%, u odnosu na 2,9% kod primjene placeba. Od 277 ispitanika liječenih u pivotalnom ispitivanju, njih je 259 ušlo u dugotrajan produžetak ispitivanja. Primjenjivale su se doze do 80 mg tri puta na dan (4 puta više od preporučene doze od 20 mg tri puta na dan), a nakon 3 godine je 87% od 183 bolesnika liječenih ispitivanim lijekom primalo Revatio u dozi od 80 mg TID.

U placebom kontroliranom ispitivanju lijeka Revatio kao dodatka intravenskoj terapiji epoprostenolom u liječenju plućne arterijske hipertenzije, ukupno su 134 bolesnika liječena lijekom Revatio (u fiksnoj titraciji, počevši od 20 mg, zatim 40 mg te na kraju 80 mg tri puta na dan, ovisno o podnošljivosti) i epoprostenolom, dok je 131 bolesnik primao placebo i epoprostenol. Liječenje je trajalo 16 tjedana. Ukupna učestalost prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 5,2% u bolesnika liječenih sildenafilom/epoprostenolom u odnosu na 10,7% u bolesnika koji su primali placebo/epoprostenol. Novoprijavljene nuspojave koje su se javljale češće u skupini liječenoj sildenafilom/epoprostenolom bile su okularna hiperemija, zamagljen vid, kongestija nosa, noćno znojenje, bol u leđima i suha usta. Učestalost poznatih nuspojava: glavobolje, crvenila praćenog osjećajem užarenosti ili vrućine, boli u ekstremitetima i edema bila je veća u bolesnika liječenih sildenafilom/epoprostenolom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo/epoprostenol. Od ispitanika koji su završili prvobitno ispitivanje, 242 su ušla u dugoročno produljeno ispitivanje. Primjenjivale su se doze do 80 mg tri puta na dan te je nakon 3 godine 68% od 133 bolesnika liječenih ispitivanim lijekom primalo Revatio u dozi od 80 mg TID.

U ta dva placebom kontrolirana ispitivanja štetni događaji su općenito bili blagi do umjereni u težini. Najčešće prijavljene nuspojave koje su se javile (10% ili više) kod liječenja lijekom Revatio u odnosu na placebo bile su glavobolja, navale crvenila, dispepsija, proljev i bol u ekstremitetu.

U ispitivanju u kojem su se procjenjivali učinci različitih razina doza sildenafila podaci o sigurnosti primjene za sildenafil u dozi od 20 mg TID (preporučena doza) i za sildenafil u dozi od 80 mg TID (4 puta veća doza od preporučene doze) bili su dosljedni sigurnosnom profilu sildenafila utvrđenom u prethodnim ispitivanjima primjene u odraslih osoba s PAH om*.*

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 navedene su nuspojave koje su nastupile u > 1% bolesnika liječenih lijekom Revatio i koje su se javile češće (razlika > 1%) uz primjenu lijeka Revatio u dozama od 20, 40 ili 80 mg TID u pivotalnom ispitivanju ili u kombiniranim podacima iz oba placebom kontrolirana ispitivanja u plućnoj arterijskoj hipertenziji. Nuspojave su navedene po organskim sustavima i kategorijama učestalosti (vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i ≤ 1/100) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Prijave zaprimljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u kurzivu.

**Tablica 1: Nuspojave opažene u odraslih osoba u placebom kontroliranim ispitivanjima primjene sildenafila kod PAH‑a i nakon stavljanja lijeka u promet**

| **MedDRA klasa organskog sustava (v14.0)** | **Nuspojava** |
| --- | --- |
| **Infekcije i infestacije** |  |
| često | celulitis, gripa, bronhitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis |
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** |  |
| često | anemija |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** |  |
| često | retencija tekućine |
| **Psihijatrijski poremećaji** |  |
| često | nesanica, anksioznost |
| **Poremećaji živčanog sustava** |  |
| vrlo često | glavobolja |
| često | migrena, tremor, parestezija, osjećaj žarenja, hipoestezija |
| **Poremećaji oka** |  |
| često | krvarenje mrežnice, oštećenje vida, zamagljen vid, fotofobija, kromatopsija, cijanopsija, iritacija oka, očna hiperemija |
| manje često | smanjena oštrina vida, diplopija, neuobičajeni osjeti u oku |
| nepoznato | *nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija\*, okluzija krvnih žila mrežnice\*, poremećaj vidnog polja\** |
| **Poremećaji uha i labirinta** |  |
| često | vrtoglavica |
| nepoznato | *iznenadan gubitak sluha* |
| **Krvožilni poremećaji** |  |
| vrlo često | navale crvenila |
| nepoznato | *hipotenzija* |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** |  |
| često | epistaksa, kašalj, kongestija nosa |
| **Poremećaji probavnog sustava** |  |
| vrlo često | proljev, dispepsija |
| često | gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, distenzija abdomena, suha usta |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** |  |
| često | alopecija, eritem, noćno znojenje |
| nepoznato | *osip* |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva** |  |
| vrlo često | bol u udovima |
| često | mialgija, bol u leđima |
| **Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki** |  |
| manje često | ginekomastija |
| nepoznato | *prijapizam, pojačana erekcija* |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** |  |
| često | pireksija |

\*Ove nuspojave koje su prijavljene u bolesnika koji su uzimali sildenafil za liječenje muške erekcijske disfunkcije.

Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranom ispitivanju lijeka Revatio u bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom ukupno su 174 bolesnika tri puta na dan primala nisku (10 mg u bolesnika tjelesne težine > 20 kg; niti jedan bolesnik tjelesne težine ≤ 20 kg nije primao nisku dozu), srednju (10 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 8‑20 kg, 20 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20‑45 kg, 40 mg u bolesnika tjelesne težine > 45 kg) ili visoku dozu (20 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 8‑20 kg, 40 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20‑45 kg; 80 mg u bolesnika tjelesne težine > 45 kg) lijeka Revatio, dok je 60 bolesnika primalo placebo.

Profil nuspojava opažen u ovom pedijatrijskom ispitivanju bio je uglavnom u skladu s onim zabilježenim u odraslih osoba (vidjeti prethodnu tablicu). Najčešće nuspojave su (sa učestalošću ≥ 1%) u bolesnika liječenih lijekom Revatio (u kombiniranom liječenju) i sa učestalošću > 1% u odnosu na bolesnike na placebu bile su povišena temperatura, infekcija gornjih dišnih puteva (svaki 11,5%), povraćanje (10,9%), pojačana erekcija (uključujući spontanu erekciju spolovila u muških bolesnika) (9%), mučnina, bronhitis (svaki 4,6%), faringitis (4,0%), curenje iz nosa (3,4%) i pneumonija, rinitis (svaki 2,9%).

Od 234 pedijatrijskih ispitanika liječenih u kratkotrajnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, 220 ispitanika ušlo je u dugotrajan produžetak ispitivanja. Ispitanici na aktivnoj terapiji sildenafilom nastavili su s istim režimom liječenja, dok su oni koji su bili u skupini koja je primala placebo u kratkotrajnom ispitivanju bili ponovno randomizirani za liječenje sildenafilom.

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom trajanja kratkotrajnog i dugotrajnog ispitivanja bile su u pravilu slične nuspojavama koje su opažene u samom kratkotrajnom ispitivanju. Nuspojave prijavljene u >10% od 229 ispitanika liječenih sildenafilom (skupina koja je primala kombiniranu dozu uključujući 9 bolesnika koji nisu nastavili u dugotrajnom ispitivanju) bile su infekcija gornjih dišnih puteva (31%), glavobolja (26%), povraćanje (22%), bronhitis (20%), faringitis (18%), pireksija (17%), proljev (15%) te gripa i epistaksa (svaki 12%). Većina nuspojava bila je blage ili umjerene težine.

Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 94 (41%) od 229 ispitanika koji su primali sildenafil. Od 94 ispitanika koji su prijavili ozbiljnu nuspojavu, 14/55 (25,5%) ispitanika bili su u skupini s niskom dozom, 35/74 (47,3%) u skupini sa srednjom dozom, i 45/100 (45%) u skupini s visokom dozom. Najčešća ozbiljna nuspojava koje se pojavila s učestalošću od ≥1% bolesnika koji su primali sildenafil (kombinirane doze) bila je pneumonija (7,4%), srčano zatajenje, plućna hipertenzija (svaki 5,2%), infekcije gornjeg dišnog sustava (3,1%), zatajenje desnog ventrikula, gastroenteritis (svaki 2,6%), sinkopa, bronhitis, bronhopneumonija, plućna arterijska hipertenzija (svaki 2,2%), bol u prsnom košu, zubni karijes (svaki 1,7%) i kardiogeni šok, virusni gastroenteritis, infekcija urinarnog trakta (svaki 1,3%).

Sljedeće ozbiljne nuspojave, za koje se smatra da su povezane s terapijom su enterokolitis, konvulzije, preosjetljivost, stridor, hipoksija, neurosenzorna gluhoća i ventrikularna aritmija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9** **Predoziranje**

U ispitivanjima na dobrovoljcima s primjenom jedne doze do 800 mg nuspojave su bile slične onima opaženima pri nižim dozama, ali se povećala stopa incidencije i težina. Kod primjene pojedinačnih doza od 200 mg povećala se incidencija nuspojava (glavobolja, navale crvenila, omaglica, dispepsija, kongestija nosa i promjene vida).

U slučaju predoziranja po potrebi se moraju primijeniti standardne suportivne mjere. Nije za očekivati da će se dijalizom ubrzati klirens jer se sildenafil u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi i ne eliminira se mokraćom.

**5.** **FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1** **Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Urologici; lijekovi koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije, ATK oznaka: G04BE03.

Mehanizam djelovanja

Sildenafil je jak i selektivan inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). PDE5 je enzim odgovoran za razgradnju cGMP‑a. Osim u kavernoznom tijelu penisa, enzim PDE5 se nalazi i u plućnim krvnim žilama*.* Sildenafil, stoga, povećava koncentracije cGMP‑a u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila u plućima, što dovodi do njihova opuštanja. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom to može dovesti do vazodilatacije plućnih krvnih žila te, u manjoj mjeri, do vazodilatacije u sistemskom krvotoku.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da sildenafil selektivno djeluje na enzim PDE5. Njegov učinak na PDE5 snažniji je nego na druge poznate fosfodiesteraze. Selektivnost za PDE5 je 10 puta veća nego za PDE6, enzim odgovoran je za fototransdukciju u mrežnici. Sildenafil je 80 puta selektivniji za PDE5 nego za PDE1, a više nego 700 puta selektivniji za PDE5 nego za PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebice, sildenafil ima više od 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, izoformu fosfodiesteraze specifičnu za ciklički adenozin monofosfat (cAMP), koja je uključena u kontrolu kontraktilnosti srca.

Sildenafil uzrokuje blago i prolazno sniženje sistemskog krvnog tlaka, koje u većini slučajeva ne izaziva kliničke učinke. Nakon kronične primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika sa sistemskom hipertenzijom, srednju vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti činilo je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za 9,4 mmHg, odnosno, 9,1 mmHg. Nakon kronične primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom opaženi su slabiji učinci na sniženje krvnog tlaka (sniženje i sistoličkog i dijastoličkog tlaka za 2 mmHg). Pri preporučenoj dozi od 20 mg tri puta na dan nije zabilježeno sniženje sistoličkog ni dijastoličkog tlaka.

Primjena jednokratne peroralne doze sildenafila do 100 mg u zdravih dobrovoljaca nije proizvela klinički značajne učinke na EKG‑u. Nakon dugotrajne primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom nisu prijavljeni klinički značajni učinci na EKG.

U ispitivanju hemodinamičkih učinaka jedne peroralne doze od 100 mg sildenafila u 14 bolesnika s teškom bolešću koronarnih arterija (stenoza > 70% u barem jednoj koronarnoj arteriji), srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka u mirovanju snižena je za 7%, a dijastoličkog za 6% u odnosu na početne vrijednosti. Prosječan plućni sistolički krvni tlak snižen je za 9%. Sildenafil nije pokazao učinak na minutni volumen srca i nije ometao protok krvi kroz stenozirane koronarne arterije.

Primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi u nekih je ispitanika otkriven blag i prolazan poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena) 1 sat nakon primjene doze od 100 mg. Nakon 2 sata od primjene doze ti učinci više nisu bili primjetni. Pretpostavlja se da je mehanizam ove promjene u razlikovanju boja povezan s inhibicijom enzima PDE6, koji je uključen u fototransdukcijsku kaskadu u mrežnici. Sildenafil nema učinka ni na oštrinu vida, niti na osjetljivost na kontraste. U malom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s dokumentiranom, ranom, dobno uvjetovanom degeneracijom makule (n = 9), sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije pokazao značajne promjene u provedenim testovima vida (oštrina vida, Amslerova mreža, razlikovanje boja simulacijom semafora, Humphreyev perimetar i fotostres test).

Klinička djelotvornost i sigurnost

*Djelotvornost u odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH)*

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 278 bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom, PAH‑om povezanim s bolešću vezivnog tkiva i PAH‑om koji je nastao nakon kirurškog popravka prirođenih srčanih lezija. Bolesnici su randomizirani u jednu od četiri terapijske skupine da primaju placebo, sildenafil u dozi od 20 mg, sildenafil u dozi od 40 mg ili sildenafil u dozi od 80 mg tri puta na dan. Od 278 randomiziranih bolesnika, 277 ih je primilo najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka. Populaciju uključenu u ispitivanje činilo je 68 (25%) muškaraca i 209 (75%) žena, prosječne dobi od 49 godina (raspon: 18 do 81 godine), a početna 6‑minutna postignuta udaljenost hodom bila je između 100 i 450 metara (prosječno: 344 metra). 175 uključenih bolesnika (63%) imalo je dijagnozu primarne plućne hipertenzije, 84 (30%) dijagnozu PAH‑a povezanog s bolešću vezivnog tkiva, a 18 (7%) dijagnozu PAH‑a nastalog nakon kirurškog popravka prirođenih srčanih lezija. Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja II (107/277, 39%) ili III (160/277, 58%) prema klasifikaciji SZO. Srednja vrijednost 6‑minutne postignute udaljenosti hodom na početku ispitivanja iznosila je 378 metara kod funkcionalnog stupnja II te 326 metara kod funkcionalnog stupnja III. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja I (1/277; 0,4%) ili IV (9/277, 3%). Bolesnici s istisnom frakcijom lijeve klijetke od < 45% ili frakcijom skraćenja lijeve klijetke od < 0,2 nisu ispitivani.

Sildenafil (ili placebo) se dodavao bolesnikovoj osnovnoj terapiji, koja je mogla uključivati kombinaciju antikoagulansa, digoksina, blokatora kalcijevih kanala, diuretike ili kisik. Nije bila dopuštena primjena prostaciklina, analoga prostaciklina ni antagonista endotelinskih receptora kao dodatne terapije, kao ni nadomještanje arginina. U ispitivanje nisu uključeni bolesnici koji nisu odgovorili na prethodno liječenje bosentanom.

Primarni ishod za djelotvornosti bila je promjena od početne do 6‑minutne postignute udaljenosti hodom (engl. *6*‑*minute walk distance,* 6MWD) u 12. tjednu. Statistički značajno povećanje 6MWD‑a zabilježeno je u svim trima skupinama koje su primale različite doze sildenafila u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Povećanje 6MWD‑a korigirano za placebo iznosilo je 45 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 20 mg TID, 46 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 40 mg TID te 50 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 80 mg TID. Učinak se nije značajno razlikovao između različitih doza sildenafila. U bolesnika čiji je početni 6MWD bio < 325 metara opažena je poboljšana djelotvornost kod primjene viših doza (poboljšanje korigirano za placebo za 58 metara pri dozi od 20 mg TID, za 65 metara pri dozi od 40 mg TID te za 87 metara pri dozi od 80 mg TID).

Prilikom analize prema SZO funkcionalnom stupnju opaženo je statistički značajno povećanje 6MWD‑a u skupini koja je primala dozu od 20 mg. Opaženo povećanje korigirano za placebo je u funkcionalnom stupnju II iznosilo 49 metara (p = 0,0007), a u stupnju III 45 metara (p = 0,0031).

Poboljšanje 6MWD‑a bilo je vidljivo nakon 4 tjedna liječenja i taj je učinak bio održan u 8. i u 12. tjednu. Rezultati su u pravilu bili dosljedni u podskupinama prema etiologiji (primarni i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva), funkcionalnom stupnju po SZO‑u, spolu, rasi, lokaciji, prosječnom plućnom arterijskom tlaku i indeksu plućnog krvožilnog otpora.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika na svim dozama sildenafila postignuto je statistički značajno sniženje srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka i plućnog krvožilnog otpora. Učinci liječenja na srednju vrijednost plućnog arterijskog tlaka, korigirani za placebo, bili su ‑2,7 mmHg (p = 0,04) kod primjene sildenafila u dozi od 20 mg TID, ‑3,0 mmHg (p = 0,01) kod primjene sildenafila u dozi od 40 mg TID te ‑5,1 mmHg (p < 0,0001) kod primjene sildenafila u dozi od 80 mg TID. Učinci liječenja na plućni krvožilni otpor, korigirani za placebo, bili su ‑178 dyn.s/cm5 (p=0,0051) kod primjene sildenafila u dozi od 20 mg TID, ‑195 dyn.s/cm5 (p=0,0017) kod primjene sildenafila u dozi od 40 mg TID te ‑320 dyn.s/cm5 (p < 0,0001) kod primjene sildenafila u dozi od 80 mg TID. Postotno smanjenje plućnog krvožilnog otpora nakon 12 tjedana primjene sildenafila u dozama od 20 mg, 40 mg odnosno 80 mg TID (11,2%, 12,9% odnosno 23,3%) bilo je razmjerno veće od smanjenja sustavnog krvožilnog otpora (7,2%, 5,9% odnosno 14,4%). Nije poznat učinak sildenafila na smrtnost.

Poboljšanje za najmanje jedan SZO funkcionalni stupanj pokazao je u 12. tjednu veći postotak bolesnika na svakoj dozi sildenafila (tj. u 28% ispitanika koji su primali dozu od 20 mg, u 36% ispitanika koji su primali dozu od 40 mg i u 42% ispitanika koji su primali dozu od 80 mg TID), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (7%). Odgovarajući omjeri izgleda bili su 2,92 (p = 0,0087), 4,32 (p = 0,0004) i 5,75 (p < 0,0001).

*Podaci o dugoročnom preživljenju u populaciji prethodno neliječenih bolesnika*

Bolesnici uključeni u pivotalno ispitivanje bili su pogodni za ulazak u dugotrajan produžetak otvorenog ispitivanja. Nakon 3 godine je 87% bolesnika primalo dozu od 80 mg TID. U pivotalnom je ispitivanju lijekom Revatio liječeno ukupno 207 bolesnika te je procjenjivano njihovo dugoročno preživljenje tijekom najmanje 3 godine. U ovoj je populaciji jednogodišnje preživljenje procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom iznosilo 96%, dvogodišnje 91%, a trogodišnje 82%. U bolesnika sa SZO funkcionalnim stupnjem II na početku ispitivanja jednogodišnje je preživljenje iznosilo 99%, dvogodišnje 91%, a trogodišnje 84%, dok je u bolesnika sa SZO funkcionalnim stupnjem III jednogodišnje preživljenje iznosilo 94%, dvogodišnje 90%, a trogodišnje 81%.

*Djelotvornost u odraslih bolesnika s PAH‑om (kada se primjenjuje u kombinaciji s epoprostenolom)*

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s 267 bolesnika s PAH‑om koji su bili stabilizirani na intravenskoj terapiji epoprostenolom. Obuhvaćeni su bili bolesnici s primarnom plućnom arterijskom hipertenzijom (212/267, 79%) i PAH‑om povezanim s bolesti vezivnog tkiva (55/267, 21%). Većina bolesnika imala je bolest funkcionalnog stupnja II (68/267, 26%) ili III (175/267, 66%) prema SZO klasifikaciji. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja I (3/267, 1%) ili IV (16/267, 6%), dok za nekoliko bolesnika nije bio poznat funkcionalni stupanj bolesti (5/267, 2%). Bolesnici su randomizirani na placebo ili sildenafil (u fiksnoj titraciji počevši od 20 mg, zatim 40 mg te na kraju 80 mg tri puta na dan, ovisno o podnošljivosti) u kombinaciji s epoprostenolom koji se primjenjivao intravenski.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena od početne 6‑minutne postignute udaljenosti hodom u 16. tjednu. Ustanovljena je statistički značajna korist primjene sildenafila u usporedbi s placebom u 6‑minutnoj postignutoj udaljenosti hodom. Opaženo je prosječno, za placebo korigirano povećanje prehodane udaljenosti od 26 metara u korist sildenafila (95% CI: 10,8; 41,2) (p = 0,0009). U bolesnika koji su na početku ispitivanja mogli prehodati udaljenost od ≥325 metara, učinak liječenja iznosio je 38,4 metra u korist sildenafila; u bolesnika koji su na početku ispitivanja mogli prehodati udaljenost od < 325 metara, učinak liječenja iznosio je 2,3 metra u korist placeba. U bolesnika s primarnim PAH‑om je učinak liječenja bio 31,1 metar, u usporedbi sa 7,7 metara u bolesnika s PAH‑om povezanim s bolesti vezivnog tkiva. S obzirom na mali uzorak, razlika u rezultatima između ovih randomizacijskih podskupina mogla je nastati slučajno.

U bolesnika liječenih sildenafilom postignuto je statistički značajno sniženje srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Opažena je srednja, placebo korigirana, vrijednost učinka liječenja od ‑3,9 mmHg u korist sildenafila (95% CI: ‑5,7; ‑2,1) (p = 0,00003). Sekundarni ishod bilo je vrijeme do kliničkog pogoršanja, definirano kao vrijeme od randomizacije do prve pojave događaja kliničkog pogoršanja (smrt, presađivanje pluća, uvođenje liječenja bosentanom ili kliničko pogoršanje koje je zahtijevalo promjenu terapije epoprostenolom). Liječenje sildenafilom značajno je odgodilo vrijeme do kliničkog pogoršanja PAH‑a u usporedbi s placebom (p = 0,0074). U skupini koja je primala placebo epizode kliničkog pogoršanja doživjela su 23 ispitanika (17,6%), u usporedbi s 8 ispitanika u skupini liječenoj sildenafilom (6,0%).

*Podaci o dugoročnom preživljenju u ispitivanju u kojemu se kao osnovni lijek primjenjivao epoprostenol*

Bolesnici uključeni u ispitivanje dodatnog liječenja epoprostenolom bili su pogodni za ulazak u dugotrajan produžetak otvornog ispitivanja. Nakon 3 godine je 68% bolesnika primalo dozu od 80 mg TID. U inicijalnom su ispitivanju lijekom Revatio liječena ukupno 134 bolesnika te je praćeno njihovo dugoročno preživljenje tijekom najmanje 3 godine. U ovoj je populaciji jednogodišnje preživljenje procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom iznosilo 92%, dvogodišnje 81%, a trogodišnje 74%.

Djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s PAH-om (kada se primjenjuje u kombinaciji s bosentanom)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 103 klinički stabilna bolesnika s PAH-om (WHO II i III) liječenih bosentanom najmanje tri mjeseca. Bolesnici s PAH-om uključivali su one s primarnim PAH-om i one s PAH-om povezanim s bolesti vezivnog tkiva. Bolesnici su randomizirani u skupine ili sa sildenafilom (20 mg tri puta na dan) u kombinaciji s bosentanom (62,5-125 mg dva puta na dan). Primarni ishod za djelotvornost bila je promjena početne vrijednosti 6MWD-a u 12. tjednu. Rezultati pokazuju da nema značajne razlike u srednjoj vrijednosti promjene u 6MWD-u u odnosu na početne vrijednosti između sildenafila (20 mg tri puta na dan) i placeba (13,62 m (95% CI: -3,89 do 31,12) odnosno 14,08 m (95% CI: -1,78 do 29,95)).

Razlike u 6MWD-u zapažene su između bolesnika s primarnim PAH-om i bolesnika s PAH-om povezanim s bolesti vezivnog tkiva. Za ispitanike s primarnim PAH-om (67 ispitanika), srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti bile su 26,39 m (95% CI: 10,70 do 42,08) za skupinu koja je primala sildenafil odnosno 11,84 m (95% CI: -8,83 do 32,52), za skupinu koja je primila placebo. Međutim, za ispitanike s PAH-om povezanim s bolesti vezivnog tkiva (36 ispitanika), srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti bile su -18,32 m (95% CI: -65,66 do 29,02) za skupinu koja je primala sildenafil odnosno placebo 17,50 m (95% CI: -9,41 do 44,41).

Ukupno rečeno, općenito su nuspojave bile slične između dvije terapijske skupine (sildenafil plus bosentan u odnosu na sam bosentan) i sukladne poznatom sigurnosnom profilu sildenafila kada je primijenjen kao monoterapija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Učinci na smrtnost u odraslih osoba s PAH‑om

Ispitivanje za istraživanje učinaka različitih razina doza sildenafila na smrtnost u odraslih osoba s PAH‑om provedeno je nakon opažanja većeg rizika od smrtnosti u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali visoku dozu sildenafila TID, na temelju tjelesne težine, u usporedbi s onim bolesnicima koji su uzimali nižu dozu u dugotrajnom produžetku pedijatrijskog kliničkog ispitivanja (vidjeti ispod dio „Pedijatrijska populacija“ – *„Plućna arterijska hipertenzija“* – „Podaci iz dugotrajnog produžetka ispitivanja“).

Ispitivanje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama u 385 odraslih osoba s PAH‑om. Bolesnici su bili nasumice dodijeljeni u omjeru 1:1:1 jednoj od tri skupine formirane prema doziranju (5 mg TID (4 puta niža doza od preporučene doze), 20 mg TID (preporučena doza) i 80 mg TID (4 puta veća doza od preporučene doze)). Ukupno, većina ispitanika nije prethodno bila liječena radi PAH‑a (83,4 %). Kod većine ispitanika je etiologija PAH‑a bila idiopatska (71,7 %). Najčešća funkcionalna klasa prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) bila je funkcionalna klasa III (57,7 % ispitanika). Sve tri ispitivane skupine bile su dobro uravnotežene s obzirom na početne vrijednosti demografskih karakteristika podskupina vezane uz povijest liječenja PAH‑a i etiologiju PAH‑a, kao i kategorije funkcionalnih klasa prema kriterijima SZO‑a.

Stope smrtnosti iznosile su 26,4 % (n = 34) za dozu od 5 mg TID, 19,5 % (n = 25) za dozu od 20 mg TID i 14,8 % (n = 19) za dozu od  80 mg TID.

Pedijatrijska populacija

*Plućna arterijska hipertenzija*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju raspona doza s paralelnim skupinama liječena su ukupno 234 ispitanika u dobi od 1 do 17 godina. Ispitanici (38% muškog i 62% ženskog spola) su imali tjelesnu težinu ≥ 8 kg, a imali su primarnu plućnu hipertenziju (PPH) [33%] ili PAH kao posljedicu prirođene bolesti srca [sistemsko-plućni spoj u 37%, a kirurški zahvat u 30% slučajeva]. U tom ispitivanju, 63 od 234 (27%) bolesnika bila su mlađa od 7 godina (niska doza sildenafila = 2; srednja doza = 17; visoka doza = 28; placebo = 16), dok je 171 od 234 (73%) bolesnika imao 7 ili više godina (niska doza sildenafila = 40; srednja doza = 38, visoka doza = 49; placebo = 44). Većina ispitanika imala je bolest funkcionalnog stupnja I (75/234, 32%) ili II (120/234, 51%) prema SZO klasifikaciji. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja III (35/234, 15%) ili IV (1/234, 0,4%), dok za nekoliko bolesnika nije bio poznat funkcionalni stupanj bolesti.

Bolesnici prethodno nisu primali terapiju specifičnu za PAH, a u ispitivanju nije bila dopuštena primjena prostaciklina, analoga prostaciklina i antagonista endotelinskih receptora kao ni uzimanje nadomjestaka arginina, nitrata, alfa-blokatora i jakih inhibitora izoenzima CYP3A4 citokroma P450.

Primarni cilj ispitivanja bio je procijeniti djelotvornost 16‑tjednog kroničnog peroralnog liječenja sildenafilom u pedijatrijskih ispitanika na poboljšanje tjelesne sposobnosti, mjereno testom srčano-plućnog opterećenja (CPET test) u ispitanika koji su s obzirom na stupanj razvoja bili sposobni izvesti taj test (n = 115). Sekundarni ishodi obuhvaćali su praćenje hemodinamičkog statusa, procjenu simptoma, SZO funkcionalni stupanj, promjene osnovne terapije i mjerila kvalitete života.

Ispitanici su razvrstani u jednu od tri skupine koje su primale sildenafil: nisku (10 mg), srednju (10‑40 mg) ili visoku dozu (20‑80 mg) lijeka Revatio tri puta na dan, ili u skupinu koja je primala placebo. Primijenjene doze unutar pojedine skupine su ovisile o tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti dio 4.8). Udio ispitanika koji su na početku liječenja primali suportivnu terapiju (antikoagulanse, digoksin, blokatore kalcijevih kanala, diuretike i/ili kisik) bio je podjednak u kombiniranoj skupini liječenoj sildenafilom (47,7%) i skupini koja je primala placebo (41,7%).

Primarni ishod bila je za placebo korigirana postotna promjena vršne vrijednosti VO2 od početka ispitivanja do 16. tjedna, procijenjena CPET testom u skupinama koje su primale kombinirane doze (Tablica 2). CPET test se mogao provesti u ukupno 106 od 234 ispitanika (45%), koji su obuhvaćali djecu u dobi od ≥ 7 godina i razvojno sposobnu za izvođenje testa. U djece mlađe od 7 godina (kombinirane doze sildenafila = 47; placebo = 16) mogli su se procijeniti samo sekundarni ishodi. Srednja vrijednost vršnog volumena potrošnje kisika (VO2) na početku ispitivanja bila je usporediva u svim skupinama liječenima sildenafilom (17,37 do 18,03 ml/kg/min), a nešto veći u skupini koja je primala placebo (20,02 ml/kg/min). Rezultati glavne analize (kombinirane doze sildenafila u odnosu na placebo) nisu bili statistički značajni (p = 0,056) (vidjeti Tablicu 2). Procijenjena razlika između srednje doze sildenafila i placeba iznosila je 11,33% (95% CI: 1,72 do 20,94) (vidjeti Tablicu 2).

**Tablica 2: Za placebo korigirana postotna (%) promjena vršnog VO2 u odnosu na početne vrijednosti po aktivno liječenim skupinama**

| **Terapijska skupina** | **Procijenjena razlika** | **Interval pouzdanosti 95%** |
| --- | --- | --- |
| **Niska doza**  **(n = 24)** | 3,81 | ‑6,11; 13,73 |
| **Srednja doza**  **(n = 26)** | 11,33 | 1,72; 20,94 |
| **Visoka doza**  **(n = 27)** | 7,98 | ‑1,64; 17,60 |
| **Skupine s kombiniranim dozama (n = 77)** | 7,71  (p = 0,056) | ‑0,19; 15,60 |

*n = 29 za skupinu koja je primala placebo*

*Procjene se temelje na metodi ANCOVA, uz prilagodbe za kovarijante: vršni VO2 na početku ispitivanja, etiologija i težinska skupina*

Opažena su s dozom povezana poboljšanja indeksa plućnog krvožilnog otpora i srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka. U skupini koja je primala srednju dozu sildenafila uočeno je smanjenje indeksa plućnog krvožilnog otpora u odnosu na placebo za 18% (95% CI: 2% do 32%), a u skupini koja je primala visoku dozu smanjenje za 27% (95% CI: 14% do 39%), dok u skupini koja je primala nisku dozu sildenafila nije zabilježena značajna razlika u odnosu na placebo (razlika od 2%). Promjena srednje vrijednosti prosječnog plućnog arterijskog tlaka od početne vrijednosti je u skupini koja je primala srednju dozu sildenafila iznosila ‑3,5 mmHg (95% CI: ‑8,9; 1,9), a u skupini koja je primala visoku dozu ‑7,3 mmHg (95% CI: ‑12,4; ‑2,1) u odnosu na placebo, dok se u skupini koja je primala nisku dozu sildenafila pokazala mala razlika od skupine koja je primala placebo (razlika od 1,6 mmHg). Poboljšanja srčanog indeksa opažena su u sve tri skupine liječene sildenafilom u odnosu na placebo: 10% u skupini koja je primala nisku dozu, 4% u skupini koja je primala srednju dozu i 15% u skupini koja je primala visoku dozu sildenafila.

Značajna poboljšanja u pogledu funkcionalnog stupnja bolesti u odnosu na placebo postigli su samo ispitanici na visokoj dozi sildenafila. Omjer izgleda u odnosu na placebo iznosio je 0,6 (95% CI: 0,18; 2,01) za skupinu koja je primala nisku dozu sildenafila, 2,25 (95% CI: 0,75; 6,69) za skupinu koja je primala srednju dozu sildenafila, odnosno 4,52 (95% CI: 1,56; 13,10) za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafila.

Podaci iz dugotrajnog produžetka ispitivanja

Od 234 pedijatrijskih ispitanika liječenih u kratkotrajnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, 220 ispitanika ušlo je u dugotrajan produžetak ispitivanja. Ispitanici koji su bili u skupini koja je primala placebo u kratkotrajnom ispitivanju, bili su ponovno randomizirani za liječenje sildenafilom; ispitanici tjelesne težine ≤ 20 kg uključeni su u skupine sa srednjom ili visokom dozom (1:1), a ispitanici tjelesne težine > 20 kg uključeni su u skupine s niskom, srednjom ili visokom dozom (1:1:1). Od ukupno 229 ispitanika koji su primali sildenafil, 55 ispitanika bilo je u skupini s niskom, 74 ispitanika u skupini sa srednjom i 100 ispitanika u skupini s visokom dozom. Tijekom kratkotrajnog i dugotrajnog ispitivanja, ukupno trajanje liječenja od početka dvostruko slijepog ispitivanja za pojedine bolesnike kretalo se u rasponu od 3 do 3129 dana. U skupini liječenoj sildenafilom, medijan trajanja liječenja sildenafilom bio je 1696 dana (izuzevši 5 ispitanika koji su primali placebo u dvostruko slijepom ispitivanju i nisu liječeni u dugotrajnom produžetku ispitivanja).

Kaplan-Meierove procjene trogodišnjeg preživljenja u bolesnika tjelesne težine > 20 kg na početku ispitivanja bile su: 94% za skupinu koja je primala nisku dozu, 93% za skupinu koja je primala srednju dozu i 85% za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafila. U bolesnika tjelesne težine ≤ 20 kg na početku ispitivanja procjene preživljenja bile su: 94% za skupinu koja je primala srednju dozu i 93% za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafila (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tijekom provođenja ispitivanja, prijavljena su ukupno 42 smrtna slučaja. 37 smrtnih slučajeva nastupilo je prije odluke Povjerenstva za praćenje podataka o smanjivanju doze u ispitanika, na temelju opažene neravnoteže u smrtnosti kod povećanja doza sildenafila. Od tih 37 smrtnih slučajeva, broj (%) smrtnih slučajeva bio je 5/55 (9,1%), u skupini s niskom 10/74 (13,5%) u skupini sa srednjom 22/100 (22%) u skupini s visokom dozom sildenafila. Naknadno je prijavljeno još 5 smrtnih slučajeva (3 u skupini sa srednjom dozom i 2 u skupini s visokom dozom). Uzroci smrti bili su povezani s PAH-om. U pedijatrijskih bolesnika s PAH-om ne smiju se primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Vršni VO2 ocijenjen je nakon godinu dana od početka placebom kontroliranog ispitivanja. Od ispitanika liječenih sildenafilom koji su bili razvojno sposobni za izvođenje CPET testa, u 59/114 ispitanika (52%) nije pokazao pogoršanje vršnog VO2 od početka uzimanja sildenafila. Slično tomu, u 191 od 229 ispitanika (83%) koji su primali sildenafil, funkcionalni stupanj bolesti po SZO‑u procijenjen nakon godine dana održao se ili poboljšao.

*Perzistentna plućna hipertenzija u novorođenčadi*

Randomizirano dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s dvije paralelne skupine, bilo je provedeno u 59 novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta (engl. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) ili hipoksičnim zatajenjem pluća (engl. *hypoxic respiratory failure*, HRF) u riziku za PPHN s oksigenacijskim indeksom (OI)  >15 i <60. Primarni cilj je bio procjena djelotvornosti i sigurnosti i.v. sildenafila kad je dodan inhalacijskom dušikovom oksidu u usporedbi sa dušikovim oksidom kad je primijenjen sam.

Koprimarne mjere ishoda bile su stopa neuspjeha u liječenju, definiranog kao potreba za dodatnim liječenjem PPHN, potreba za izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), ili smrt tijekom trajanja ispitivanja; kao i trajanje liječenja inhalacijskim dušikovim oksidom (iNO) nakon početka i.v. primjene ispitivanog lijeka bolesnicima koji nisu imali neuspjeh u liječenju. Razlika u stopi neuspjeha u liječenju nije bila statistički značajna između dvije liječene skupine (27,6% u skupini koja je primala iNO + i.v. sildenafil i 20,0% u skupini koja je primala iNO + placebo). Za bolesnike koji nisu imali neuspjeh u liječenju, srednja vrijednost trajanja primjene iNO terapije nakon početka i.v. primjene ispitivanog lijeka bila je ista, otprilike 4,1 dan, za obje skupine.

Štetni događaji nastali tijekom liječenja i ozbiljni štetni događaji prijavljeni su kod 22 (75,9%) odnosno 7 (24,1%) ispitanika u skupini liječenoj sa iNO + i.v. sildenafil, i kod 19 (63,3%) odnosno 2 (6,7%) ispitanika u skupini liječenoj sa iNO + placebo. Najčešće prijavljeni štetni događaji nastali tijekom liječenja u skupini liječenoj sa iNO + i.v. sildenafil bili su hipotenzija (8 [27,6%] ispitanika),  hipokalemija (7 [24,1%] ispitanika), anemija i sindrom apstinencije od lijeka (4 [13,8%] ispitanika) te bradikardija (3 [10,3%] ispitanika), dok su u skupini liječenoj sa iNO + placebo prijavljeni štetni događaji bili pneumotoraks (4 [13,3%] ispitanika), anemija, edem, hiperbilirubinemija, povećane vrijednosti C-reaktivnog proteina i hipotenzija (3 [10,0%] ispitanika) (vidjeti dio 4.2).

**5.2** **Farmakokinetička svojstva**

Apsorpcija

Sildenafil se brzo apsorbira. Maksimalne opažene koncentracije u plazmi dostižu se u roku od 30 do 120 minuta (medijan 60 minuta) nakon primjene peroralne doze natašte. Prosječna apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene je 41% (raspon 25‑63%). Nakon peroralne primjene sildenafila tri puta na dan, AUC i Cmax povećavaju se razmjerno dozi u rasponu doza od 20 do 40 mg. Nakon peroralne primjene doze od 80 mg tri puta na dan opažen je porast koncentracije sildenafila u plazmi veći od proporcionalnog dozi. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom je bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene doze od 80 mg tri puta na dan bila u prosjeku 43% (90% CI: 27% ‑ 60%) veća u usporedbi s nižim dozama.

Kada se sildenafil uzima s hranom, brzina apsorpcije se smanjuje, uz srednju vrijednost odgode Tmax za 60 minuta i prosječno smanjenje Cmax za 29%; međutim, nema značajnog utjecaja na stupanj apsorpcije (AUC smanjen za 11%).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije sildenafila u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) je 105 l, što ukazuje na to da se on raspodjeljuje u tkiva. Nakon peroralnih doza od 20 mg tri puta na dan, srednja vrijednost najveće ukupne koncentracije sildenafila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 113 ng/ml. Sildenafil i njegov glavni N‑dezmetil metabolit u cirkulaciji se približno 96% vežu za proteine plazme. Vezanje za proteine ne ovisi o ukupnoj koncentraciji lijeka.

Biotransformacija

Sildenafil se pretežno metabolizira pomoću jetrenih mikrosomalnih izoenzima CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (manji put). Glavni metabolit u cirkulaciji nastaje N‑demetilacijom sildenafila. Ovaj metabolit ima profil selektivnosti za fosfodiesteraze sličan sildenafilu, a njegova *in vitro* potencija za PDE5 iznosi oko 50% potencije osnovnog spoja. N‑dezmetil metabolit se dalje metabolizira, uz terminalni poluvijek od približno 4 sata. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom plazmatske koncentracije N‑dezmetil metabolita iznose približno 72% koncentracije sildenafila nakon primjene doze od 20 mg tri puta na dan (što čini doprinos od 36% farmakološkim učincima sildenafila). Nije poznat posljedični učinak na djelotvornost.

Eliminacija

Ukupan klirens sildenafila iz tijela iznosi 41 l/h, uz posljedični poluvijek u terminalnoj fazi od 3 do 5 sati. Nakon peroralne ili intravenske primjene sildenafil se izlučuje u obliku metabolita pretežito fecesom (oko 80% primijenjene peroralne doze) te u manjoj mjeri mokraćom (oko 13% primijenjene peroralne doze).

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

*Starije osobe*

Zdravi stariji dobrovoljci (65 ili više godina) su imali smanjen klirens sildenafila, što je rezultiralo približno 90% višim plazmatskim koncentracijama sildenafila i aktivnog N‑dezmetil metabolita u odnosu na one u zdravih mlađih dobrovoljaca (18‑45 godina). Zbog dobno uvjetovanih razlika u vezanju za proteine u plazmi, odgovarajuće povećanje koncentracije slobodnog sildenafila u plazmi iznosilo je oko 40%.

*Insuficijencija bubrega*

U dobrovoljaca s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina = 30‑80 ml/min) farmakokinetika sildenafila nije se promijenila nakon jedne peroralne doze od 50 mg. U dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) klirens sildenafila je bio smanjen, što je rezultiralo srednjom vrijednošću povećanja AUC od 100%, a Cmax od 88% u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja bubrega podudarnima s obzirom na dob. Osim toga, vrijednosti AUC i Cmax N‑dezmetil metabolita bile su značajno povećane (200% odnosno 79%) u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega u odnosu na ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom.

*Insuficijencija jetre*

U dobrovoljaca s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B) klirens sildenafila je bio smanjen, što je rezultiralo povećanjem AUC (85%) i Cmax (47%) u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja jetre podudarnima s obzirom na dob. Osim toga, vrijednosti AUC i Cmax N‑dezmetil metabolita bile su značajno povećane (154% odnosno 87%) u ispitanika s cirozom u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. Nije ispitivana farmakokinetika sildenafila u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

*Populacijska farmakokinetika*

U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, prosječne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže su u ispitivanom rasponu doza od 20 do 80 mg tri puta na dan bile 20‑50% više nego u zdravih dobrovoljaca. Vrijednosti Cmin bile su dvostruko veće nego u zdravih dobrovoljaca. Oba nalaza upućuju na manji klirens i/ili veću bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom u odnosu na zdrave dobrovoljce.

*Pedijatrijska populacija*

Iz analize farmakokinetičkog profila sildenafila u bolesnika uključenih u pedijatrijska klinička ispitivanja proizlazi da je tjelesna težina dobar pokazatelj izloženosti lijeku u djece. Poluvijek koncentracije sildenafila u plazmi procjenjuje se na između 4,2 i 4,4 sata za raspon tjelesne težine od 10 do 70 kg te nisu uočene razlike koje bi mogle biti od kliničkog značaja. Procjenjuje se da nakon jedne peroralne doze od 20 mg sildenafila Cmax iznosi 49 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 70 kg, 104 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 20 kg odnosno 165 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 10 kg. Procjenjuje se da nakon jedne peroralne doze od 10 mg sildenafila Cmax iznosi 24 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 70 kg, 53 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 20 kg odnosno 85 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 10 kg. Procjenjuje se da Tmax iznosi približno 1 sat i da je gotovo neovisan o tjelesnoj težini.

**5.3** **Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U mladunčadi štakora koji su prije i nakon okota primali 60 mg/kg sildenafila opaženi su smanjena veličina legla, manja težina mladunaca 1. dana te smanjeno 4‑dnevno preživljenje, pri razinama izloženosti koje su bile približno 50 puta veće od očekivane izloženosti u ljudi pri dozi od 20 mg tri puta na dan. U nekliničkim ispitivanjima učinci su zapaženi pri razinama izloženosti koje se smatraju dovoljno većima od maksimalne izloženosti lijeku u ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu.

Pri klinički relevantnim razinama izloženosti, u životinja nisu zabilježene nuspojave koje bi mogle biti značajne za kliničku primjenu, a koje nisu opažene i u kliničkim ispitivanjima.

**6.** **FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

Prašak za oralnu suspenziju:

sorbitol (E420)

citratna kiselina, bezvodna

sukraloza

natrijev citrat (E331)

ksantanska guma

titanijev dioksid (E171)

natrijev benzoat (E211)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Okus grožđa:

maltodekstrin

sok od grožđa, koncentrat

guma akacije

sok od ananasa, koncentrat

citratna kiselina

prirodne arome

**6.2** **Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3** **Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon rekonstitucije, oralna suspenzija je stabilna 30 dana.

**6.4** **Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Prašak

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Oralna suspenzija

Čuvati na temperaturi ispod 30°C ili u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja lijeka nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

**6.5** **Vrsta i sadržaj spremnika**

Jedna smeđa staklena boca od 125 ml (s polipropilenskim zatvaračem s navojem) sadrži 32,27 g praška za oralnu suspenziju.

Nakon rekonstitucije, boca sadrži 112 ml oralne suspenzije, od čega je 90 ml namijenjeno za doziranje i primjenu.

Veličina pakiranja: 1 boca.

Svako pakiranje sadrži i polipropilensku odmjernu čašicu (kalibriranu na 30 ml), polipropilensku štrcaljku za usta (3 ml) s klipom od polietilena visoke gustoće (HDPE) i nastavak koji se utisne u bocu od polipropilena niske gustoće (LDPE).

**6.6** **Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Preporučuje se da ljekarnik pripremi Revatio oralnu suspenziju prije nego što je izda bolesniku.

Upute za pripremu

**Napomena**: Za rekonstituciju sadržaja boce mora se uzeti ukupan volumen od 90 ml (3 x 30 ml) vode, bez obzira na to koju će dozu bolesnik uzimati.

1. Lupkajte po boci da rastresete prašak.

2. Skinite zatvarač.

3. Odmjerite 30 ml vode tako da odmjernu čašicu (priloženu u kutiji lijeka) napunite do oznake, a zatim ulijete vodu u bocu. Pomoću odmjerne čašice odmjerite novih 30 ml vode i dodajte je u bocu. (slika 1)

|  |
| --- |
| figure1 |
| slika 1 |

4. Vratite zatvarač na bocu i snažno je tresite najmanje 30 sekundi. (slika 2)

|  |
| --- |
| figure2 |
| slika 2 |

5. Skinite zatvarač.

6. Pomoću odmjerne čašice odmjerite novih 30 ml vode i dodajte je u bocu. Uvijek morate dodati ukupno 90 ml (3 x 30 ml) vode bez obzira na dozu koju uzimate. (slika 3)

|  |
| --- |
| figure3 |
| slika 3 |

7. Vratite zatvarač na bocu i snažno je tresite najmanje 30 sekundi. (slika 4)

|  |
| --- |
| figure4 |
| slika 4 |

8. Skinite zatvarač.

9. Utisnite nastavak za bocu u grlo boce (kako je prikazano na slici 5, dolje). Nastavak za bocu priložen je zato da lijek iz boce možete napuniti u štrcaljku za usta. Vratite zatvarač na bocu.

|  |
| --- |
| figure5 |
| slika 5 |

10. Nakon pripreme, iz praška nastaje bijela oralna suspenzija s okusom grožđa. Naznačite datum isteka roka valjanosti pripremljene oralne suspenzije na naljepnicu boce (datum isteka roka valjanosti pripremljene oralne suspenzije je 30 dana od dana pripreme). Nakon tog datuma neupotrijebljenu oralnu suspenziju potrebno je zbrinuti ili vratiti ljekarniku.

Upute za uporabu

1. Prije uporabe, zatvorenu bocu pripremljene oralne suspenzije snažno tresite najmanje 10 sekundi. Skinite zatvarač (slika 6).

|  |
| --- |
| Figure6 |
| slika 6 |

2. Postavite bocu uspravno na ravnu površinu i gurnite vrh štrcaljke za usta u nastavak za bocu (slika 7).

|  |
| --- |
| figure7 |
| slika 7 |

3. Držeći štrcaljku za usta na mjestu, preokrenite bocu. Polako izvlačite klip štrcaljke za usta do oznake koja označava Vašu dozu (izvlačenje 1 ml daje dozu od 10 mg, a izvlačenje 2 ml daju dozu od 20 mg). Da biste dozu točno odmjerili, gornji rub klipa treba biti poravnat s odgovarajućom oznakom na štrcaljki za usta (slika 8).

|  |
| --- |
| figure8 |
| slika 8 |

4. Ako se vide veliki mjehurići, polagano gurnite klip nazad u štrcaljku. Tako ćete lijek vratiti u bocu. Ponovite korak 3.

5. Držeći štrcaljku za usta na mjestu, preokrenite bocu u uspravan položaj. Izvadite štrcaljku za usta iz boce.

6. Stavite vrh štrcaljke u usta. Usmjerite vrh štrcaljke za usta na unutarnju stranu obraza. POLAGANO pritisnite klip štrcaljke za usta. Nemojte brzo uštrcati lijek. Ako lijek dajete djetetu, pazite da ono sjedi ili da ga držite uspravno dok mu dajete lijek (slika 9).

|  |
| --- |
| figure9 |
| slika 9 |

7. Vratite zatvarač na bocu, a nastavak za bocu ostavite na mjestu. Operite štrcaljku za usta prema uputama u nastavku.

Čišćenje i čuvanje štrcaljke:

1. Štrcaljku morate oprati nakon svake uporabe. Izvucite klip iz štrcaljke i oba dijela operite vodom.

2. Osušite dijelove štrcaljke. Gurnite klip natrag u štrcaljku. Čuvajte je na čistom i sigurnom mjestu, zajedno s lijekom.

Nakon rekonstitucije, oralna suspenzija se mora primjenjivati isključivo pomoću štrcaljke za usta priložene u svakom pakiranju lijeka. Za detaljnije upute za uporabu, pročitajte uputu o lijeku.

**7.** **NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nizozemska

**8.** **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/05/318/003

**9.** **DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. rujna 2010.

**10.** **DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

**A.** **PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B.** **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C.** **OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

# A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

20 mg filmom obložene tablete, 0,8 mg/ml otopina za injekciju i 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

Fareva Amboise

Zone Industrielle

29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse

Francuska

20 mg filmom obložene tablete i 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1

Komárom, 2900

Mađarska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

# B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

# C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

* **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

# D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

* **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

* na zahtjev Europske agencije za lijekove;
* prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

# A. OZNAČIVANJE

|  |
| --- |
| **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**  **VANJSKO PAKIRANJE/KUTIJA** |

|  |
| --- |
| **1.** **NAZIV LIJEKA** |

Revatio 20 mg filmom obložene tablete

sildenafil

|  |
| --- |
| **2.** **NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI** |

Jedna tableta sadrži 20 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).

|  |
| --- |
| **3.** **POPIS POMOĆNIH TVARI** |

Sadrži laktozu hidrat.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

|  |
| --- |
| **4.** **FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ** |

90 filmom obloženih tableta

90x1 filmom obložena tableta

300 filmom obloženih tableta

|  |
| --- |
| **5.** **NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA** |

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

|  |
| --- |
| **6.** **POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE** |

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

|  |
| --- |
| **7.** **DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO** |

|  |
| --- |
| **8.** **ROK VALJANOSTI** |

Rok valjanosti

|  |
| --- |
| **9.** **POSEBNE MJERE ČUVANJA** |

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

|  |
| --- |
| **10.** **POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO** |

|  |
| --- |
| **11.** **NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nizozemska

|  |
| --- |
| **12.** **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** |

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

|  |
| --- |
| **13.**  **BROJ SERIJE** |

Broj serije

|  |
| --- |
| **14.** **NAČIN IZDAVANJA LIJEKA** |

|  |
| --- |
| **15.** **UPUTE ZA UPORABU** |

|  |
| --- |
| **16.** **PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU** |

Revatio 20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**  **UNUTARNJE PAKIRANJE/BLISTER** |

|  |
| --- |
| **1.** **NAZIV LIJEKA** |

Revatio 20 mg tablete

sildenafil

|  |
| --- |
| **2.** **NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** |

Upjohn

|  |
| --- |
| **3.** **ROK VALJANOSTI** |

Rok valjanosti

|  |
| --- |
| **4.** **BROJ SERIJE** |

Serija

|  |
| --- |
| **5.** **DRUGO** |

|  |
| --- |
| **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**  **KUTIJA** |

|  |
| --- |
| **1.** **NAZIV LIJEKA** |

Revatio 0,8 mg/ml otopina za injekciju

sildenafil

|  |
| --- |
| **2.** **NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI** |

Jedan ml otopine sadrži 0,8 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata). Jedna bočica od 20 ml sadrži 12,5 ml (10 mg sildenafila u obliku sildenafilcitrata).

|  |
| --- |
| **3.** **POPIS POMOĆNIH TVARI** |

Sadrži glukozu i vodu za injekcije.

|  |
| --- |
| **4.** **FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ** |

Otopina za injekciju.

1 bočica 10 mg/12,5 ml

|  |
| --- |
| **5.** **NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA** |

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

|  |
| --- |
| **6.** **POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE** |

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

|  |
| --- |
| **7.** **DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO** |

|  |
| --- |
| **8.** **ROK VALJANOSTI** |

Rok valjanosti

|  |
| --- |
| **9.** **POSEBNE MJERE ČUVANJA** |

|  |
| --- |
| **10.** **POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO** |

|  |
| --- |
| **11.** **NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nizozemska

|  |
| --- |
| **12.** **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET** |

EU/1/05/318/002

|  |
| --- |
| **13.**  **BROJ SERIJE** |

Broj serije

|  |
| --- |
| **14.** **NAČIN IZDAVANJA LIJEKA** |

|  |
| --- |
| **15.** **UPUTE ZA UPORABU** |

|  |
| --- |
| **16.** **PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU** |

Revatio 0,8 mg/ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**  **NALJEPNICA ZA BOČICU** |

|  |
| --- |
| **1.** **NAZIV LIJEKA** |

Revatio 0,8 mg/ml otopina za injekciju

sildenafil

|  |
| --- |
| **2.** **NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI** |

Jedan ml otopine sadrži 0,8 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata). Jedna bočica od 20 ml sadrži 12,5 ml (10 mg sildenafila u obliku sildenafilcitrata).

|  |
| --- |
| **3.** **POPIS POMOĆNIH TVARI** |

Sadrži glukozu i vodu za injekcije.

|  |
| --- |
| **4.** **FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ** |

Otopina za injekciju.

1 bočica 10 mg/12,5 ml

|  |
| --- |
| **5.** **NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA** |

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

|  |
| --- |
| **6.** **POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE** |

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

|  |
| --- |
| **7.** **DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO** |

|  |
| --- |
| **8.** **ROK VALJANOSTI** |

Rok valjanosti

|  |
| --- |
| **9.** **POSEBNE MJERE ČUVANJA** |

|  |
| --- |
| **10.** **POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO** |

|  |
| --- |
| **11.** **NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nizozemska

|  |
| --- |
| **12.** **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** |

EU/1/05/318/002

|  |
| --- |
| **13.** **BROJ SERIJE** |

Broj serije

|  |
| --- |
| **14.** **NAČIN IZDAVANJA LIJEKA** |

|  |
| --- |
| **15.** **UPUTE ZA UPORABU** |

|  |
| --- |
| **16.** **PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU** |

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

|  |
| --- |
| **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**  **KUTIJA** |

|  |
| --- |
| **1.** **NAZIV LIJEKA** |

Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

sildenafil

|  |
| --- |
| **2.** **NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI** |

Nakon pripreme, jedna boca sadrži 1,12 g sildenafila (u obliku sildenafilcitrata) u konačnom volumenu od 112 ml.

Jedan ml pripremljene suspenzije sadrži 10 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).

|  |
| --- |
| **3.** **POPIS POMOĆNIH TVARI** |

Drugi sastojci uključuju sorbitol (E 420) i natrijev benzoat (E211).

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

|  |
| --- |
| **4.** **FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ** |

Prašak za oralnu suspenziju

1 boca

1 nastavak za bocu, 1 odmjerna čašica i 1 dozirna štrcaljka za usta

|  |
| --- |
| **5.** **NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA** |

Prije uporabe bocu dobro protresite.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Upute za pripremu:

Lupkajte po boci da rastresete prašak i skinite zatvarač.

Dodajte **ukupno** 90 ml vode (3 x 30 ml) **pažljivo slijedeći uputu o lijeku** te snažno protresite nakon što ste dodali 60 ml i preostalih 30 ml. Ponovno skinite zatvarač i utisnite nastavak za bocu u grlo boce. Napomena: Datum isteka roka valjanosti je 30 dana od dana pripreme.

|  |
| --- |
| **6.** **POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE** |

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

|  |
| --- |
| **7.** **DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO** |

|  |
| --- |
| **8.** **ROK VALJANOSTI** |

Rok valjanosti

|  |
| --- |
| **9.** **POSEBNE MJERE ČUVANJA** |

Prašak: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nakon pripreme: Čuvati na temperaturi ispod 30°C ili u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati. Baciti preostalu oralnu suspenziju 30 dana nakon pripreme.

|  |
| --- |
| **10.** **POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO** |

|  |
| --- |
| **11.** **NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nizozemska

|  |
| --- |
| **12.** **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** |

EU/1/05/318/003

|  |
| --- |
| **13.** **BROJ SERIJE** |

Broj serije

|  |
| --- |
| **14.** **NAČIN IZDAVANJA LIJEKA** |

|  |
| --- |
| **15.** **UPUTE ZA UPORABU** |

|  |
| --- |
| **16.** **PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU** |

Revatio 10 mg/ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**  **BOCA** |

|  |
| --- |
| **1.** **NAZIV LIJEKA** |

Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

sildenafil

|  |
| --- |
| **2.** **NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI** |

Nakon pripreme, jedna boca sadrži 1,12 g sildenafila (u obliku sildenafilcitrata) u konačnom volumenu od 112 ml.

Jedan ml pripremljene suspenzije sadrži 10 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).

|  |
| --- |
| **3.** **POPIS POMOĆNIH TVARI** |

Drugi sastojci uključuju sorbitol (E 420) i natrijev benzoat (E211).

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

|  |
| --- |
| **4.** **FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ** |

Prašak za oralnu suspenziju

|  |
| --- |
| **5.** **NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA** |

Prije uporabe bocu dobro protresite.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Upute za pripremu:

Lupkajte po boci da rastresete prašak i skinite zatvarač.

Dodajte **ukupno** 90 ml vode (3 x 30 ml) **pažljivo slijedeći uputu o lijeku** te snažno protresite nakon što ste dodali 60 ml i preostalih 30 ml. Ponovno skinite zatvarač i utisnite nastavak za bocu u grlo boce. Napomena: Datum isteka roka valjanosti je 30 dana od dana pripreme.

|  |
| --- |
| **6.** **POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE** |

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

|  |
| --- |
| **7.** **DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO** |

|  |
| --- |
| **8.** **ROK VALJANOSTI** |

Rok valjanosti

|  |
| --- |
| **9.** **POSEBNE MJERE ČUVANJA** |

Prašak: Čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nakon pripreme: Čuvati na temperaturi ispod 30°C ili u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati. Baciti preostalu oralnu suspenziju 30 dana nakon pripreme.

|  |
| --- |
| **10.** **POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO** |

|  |
| --- |
| **11.** **NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET ILI LOGO NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** |

Upjohn

|  |
| --- |
| **12.** **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** |

EU/1/05/318/003

|  |
| --- |
| **13.** **BROJ SERIJE** |

Broj serije

|  |
| --- |
| **14.** **NAČIN IZDAVANJA LIJEKA** |

|  |
| --- |
| **15.** **UPUTE ZA UPORABU** |

|  |
| --- |
| **16.** **PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU** |

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

# B. UPUTA O LIJEKU

**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Revatio 20 mg filmom obložene tablete**

sildenafil

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

* Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
* Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
* Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
* Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Revatio i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Revatio

3. Kako uzimati Revatio

4. Moguće nuspojave

5 Kako čuvati Revatio

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1.** **Što je Revatio i za što se koristi**

Revatio sadrži djelatnu tvar sildenafil, koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5).

Revatio snižava krvni tlak u plućima tako što proširuje krvne žile u plućima.

Revatio se koristi za liječenje odraslih bolesnika te djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina koji imaju visok krvni tlak u krvnim žilama u plućima (plućnu arterijsku hipertenziju).

**2.** **Što morate znati prije nego počnete uzimati Revatio**

**Nemojte uzimati Revatio**

* ako ste alergični na sildenafil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
* ako uzimate lijekove koji sadrže nitrate ili donore dušikovog oksida poput amil nitrata. Ti se lijekovi često daju za ublažavanje boli u prsnom košu ("angine pektoris"). Revatio može uzrokovati ozbiljno pojačanje učinaka tih lijekova. Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od tih lijekova. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.
* ako uzimate riociguat. Ovaj lijek se koristi u liječenju plućne arterijske hipertenzije (kod visokog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (kod visokog krvnog tlaka u plućima kao posljedica stvaranja krvnih ugrušaka). PDE5 inhibitori, kao što je Revatio su pokazali da povećavaju hipotenzivne učinke ovog lijeka. Provjerite s liječnikom ako uzimate riociguat ili ako niste sigurni.
* ako ste nedavno imali moždani udar ili srčani udar, ili ako imate tešku bolest jetre ili vrlo nizak krvni tlak (< 90/50 mmHg).
* ako uzimate lijekove za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su ketokonazol ili itrakonazol, ili lijekove koji sadrže ritonavir (za liječenje HIV infekcije).
* ako ste ikada doživjeli gubitak vida zbog problema s dotokom krvi u očni živac - stanja koje se zove nearterijska prednja ishemijska neuropatija vidnog živca.

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Revatio ako:

* imate bolest koja je posljedica začepljenja ili suženja vene u plućima, a ne začepljenja ili suženja arterije
* imate teških srčanih tegoba
* imate tegoba sa srčanim komorama koje pumpaju krv
* imate visok krvni tlak u krvnim žilama u plućima
* imate nizak krvni tlak u mirovanju
* izgubite veliku količinu tjelesne tekućine (dehidracija), što se može dogoditi kad se jako znojite ili ne pijete dovoljno tekućine. To se može dogoditi ako ste bolesni i imate vrućicu, povraćate ili imate proljev
* imate rijetku nasljednu bolest oka (*retinitis pigmentosa*)
* imate poremećaj crvenih krvnih stanica (anemiju srpastih stanica), rak krvnih stanica (leukemiju), rak koštane srži (multipli mijelom) ili bilo kakvu bolest ili deformitet penisa
* trenutno imate vrijed na želucu, poremećaj krvarenja (poput hemofilije) ili tegobe s krvarenjem iz nosa
* uzimate lijekove za erektilnu disfunkciju.

Kod primjene inhibitora PDE5, uključujući sildenafil, u liječenju muške erekcijske disfunkcije prijavljene su sljedeće očne nuspojave: djelomično, iznenadno, privremeno ili trajno smanjenje ili gubitak vida na jednom ili oba oka. Učestalost tih nuspojava je nepoznata.

Ako osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida, **prestanite uzimati Revatio i odmah se javite svom liječniku** (pogledajte i dio 4).

Produljene i ponekad bolne erekcije zabilježene su u muškaraca nakon uzimanja sildenafila. Ako imate erekciju, koja neprekidno traje dulje od 4 sata, **prestanite uzimati Revatio i odmah se javite liječniku** (pogledajte i dio 4).

*Posebna upozorenja za bolesnike s tegobama bubrega ili jetre*

Morate obavijestiti svog liječnika ako imate tegoba s bubrezima ili jetrom jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu lijeka.

**Djeca**

Revatio se ne smije davati djeci mlađoj od 1 godine.

**Drugi lijekovi i Revatio**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove:

* lijekove koji sadrže nitrate ili donore dušikovog oksida poput amil nitrata. Ti se lijekovi često daju za ublažavanje angine pektoris, odnosno "boli u prsnom košu" (vidjeti dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Revatio).
* obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako već uzimate riociguat.
* lijekove za liječenje plućne hipertenzije (npr. bosentan, iloprost).
* lijekove koji sadrže gospinu travu (biljni lijek), rifampicin (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija), karbamazepin, fenitoin i fenobarbital (koriste se, između ostalog, za liječenje epilepsije).
* lijekove za razrjeđivanje krvi (primjerice varfarin), iako oni nisu izazivali nuspojave.
* lijekove koji sadrže eritromicin, klaritromicin, telitromicin (to su antibiotici koji se koriste za liječenje nekih bakterijskih infekcija), sakvinavir (za liječenje HIV infekcije) ili nefazodon (za liječenje depresije), jer će možda trebati prilagoditi dozu.
* alfa-blokatore (npr. doksazosin) za liječenje visokog krvnog tlaka ili tegoba s prostatom, jer kombinacija ovih dvaju lijekova može izazvati simptome niskog krvnog tlaka (npr. omaglicu, ošamućenost).
* lijekove koji sadrže sakubitril/valsartan i koriste se za liječenje srčanog zatajenja.

**Revatio s hranom i pićem**

Ne smijete piti sok od grejpa dok se liječite lijekom Revatio.

**Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Revatio se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije izričito nužno.

Revatio se ne smije davati ženama reproduktivne dobi ako ne koriste odgovarajuće metode kontracepcije.

Revatio se izlučuje u majčino mlijeko u vrlo malim količinama i ne očekuje se da bi mogao naškoditi Vašem dojenčetu.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Revatio može izazvati omaglicu i može utjecati na vid. Trebali biste znati kako reagirate na ovaj lijek prije nego što počnete voziti ili upravljati strojevima.

**Revatio sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

**Revatio sadrži natrij**

Revatio 20 mg tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

**3.** **Kako uzimati Revatio**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Za odrasle bolesnike preporučena doza je 20 mg tri puta na dan (u razmaku od 6 do 8 sati), a može se uzimati s hranom ili bez nje.

**Primjena u djece i adolescenata**

Za djecu i adolescente u dobi od 1 do 17 godina preporučena doza je ili 10 mg tri puta na dan ako im je tjelesna težina ≤ 20 kg, ili 20 mg tri puta na dan ako im je tjelesna težina > 20 kg. Lijek se može uzimati s hranom ili bez nje. U djece se ne smiju primjenjivati veće doze. Ovaj lijek treba uzimati samo kada se radi o primjeni 20 mg tri puta na dan. Drugi farmaceutski oblici mogu biti primjereniji za primjenu u bolesnika koji imaju 20 kg ili manje i u drugih mlađih bolesnika koji ne mogu progutati tablete.

**Ako uzmete više lijeka Revatio nego što ste trebali**

Ne smijete uzimati više lijeka nego što Vam je preporučio liječnik.

Ako uzmete više lijeka nego što Vam je preporučeno, odmah se javite svom liječniku. Uzimanje više lijeka Revatio nego što je potrebno može povećati rizik od poznatih nuspojava.

**Ako ste zaboravili uzeti Revatio**

Ako ste zaboravili uzeti Revatio, uzmite dozu čim se sjetite, a zatim nastavite uzimati lijek u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

**Ako prestanete uzimati Revatio**

Nagli prekid liječenja lijekom Revatio može dovesti do pogoršanja simptoma. Nemojte prestati uzimati Revatio ako Vam tako ne kaže liječnik. Liječnik će Vam možda reći da smanjite dozu tijekom nekoliko dana prije nego što potpuno prestanete uzimati lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

**4.** **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako iskusite bilo koju od sljedećih nuspojava, morate prestati uzimati Revatio i odmah se javite liječniku (pogledajte i dio 2):

- ako osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida (učestalost nepoznata)

- ako imate erekciju koja traje neprekidno dulje od 4 sata. U muškaraca su nakon uzimanja sildenafila prijavljene dugotrajne i ponekad bolne erekcije (učestalost nepoznata).

Odrasli

Nuspojave koje su prijavljene vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) bile su: glavobolja, navale crvenila, probavne smetnje, proljev i bol u rukama ili nogama.

Nuspojave koje su prijavljene često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) bile su: infekcija pod kožom, simptomi nalik gripi, upala sinusa, smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), zadržavanje tekućine, poteškoće sa spavanjem, tjeskoba, migrena, tresavica, osjećaj bockanja i trnjenja, osjećaj žarenja, smanjen osjet dodira, krvarenje u stražnjem dijelu oka, učinci na vid, zamagljen vid i osjetljivost na svjetlost, učinci na raspoznavanje boja, iritacije očiju, zakrvavljene oči/crvene oči, vrtoglavica, bronhitis, krvarenje iz nosa, curenje iz nosa, kašalj, začepljen nos, upala želuca, gastroenteritis, žgaravica, hemoroidi, nadimanje trbuha, suha usta, gubitak kose, crvenilo kože, noćno znojenje, bolovi u mišićima, bol u leđima i povišena tjelesna temperatura.

Nuspojave koje su prijavljene manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) bile su: smanjena oštrina vida, dvoslike, neuobičajeni osjeti u oku, krvarenje iz penisa, prisutnost krvi u sjemenoj tekućini i/ili mokraći i povećanje dojki u muškaraca.

Prijavljeni su i kožni osip, naglo smanjenje ili gubitak sluha te sniženje krvnog tlaka. Njihova je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Djeca i adolescenti

Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): upala pluća, srčano zatajenje, zatajenje desnog srca, šok povezan sa srcem, visoki krvni tlak u plućima, bol u prsnom košu, nesvjestica, infekcija dišnih puteva, bronhitis, virusne infekcije u trbuhu i crijevima, infekcije mokraćnih puteva i zubni karijes.

Za sljedeće ozbiljne nuspojave se smatra da su povezane s liječenjem i prijavljene su manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): alergijska reakcija (kao što je kožni osip, oticanje lica, usana i jezika, zviždanje pri disanju, poteškoće s disanjem ili gutanjem), konvulzije, nepravilan rad srca, oštećenje sluha, nedostatak zraka, upala probavnog trakta, zviždanje zbog poremećenog protoka zraka.

Nuspojave koje su prijavljene vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su bile glavobolja, povraćanje, infekcije grla, vrućica, proljev, gripa i krvarenje iz nosa.

Nuspojave koje su prijavljene često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su bile mučnina, pojačana erekcija, upala pluća i curenje iz nosa.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [[Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5.** **Kako čuvati Revatio**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6.** **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Revatio sadrži**

1. Djelatna tvar je sildenafil. Jedna tableta sadrži 20 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).
2. Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, kalcijev hidrogenfosfat (bezvodni), umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2. „Revatio sadrži natrij‟), magnezijev stearat.

Film ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), laktoza hidrat (pogledajte dio 2. „Revatio sadrži laktozu‟), glicerol triacetat.

**Kako Revatio izgleda i sadržaj pakiranja**

Revatio filmom obložene tablete su bijele i okrugle. Tablete imaju oznaku "VLE" na jednoj i "RVT 20" na drugoj strani. Tablete se isporučuju u blister pakiranjima koja sadrže 90 tableta, 90x1 tableta u perforiranom blisteru s jediničnim dozama i u blister pakiranjima koja sadrže 300 tableta.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva** |
| Viatris UAB |
| Tel: +370 52051288 |
|  |  |
| **България** | **Luxembourg/Luxemburg** |
| Майлан ЕООД | Viatris |
| Тел.: +359 2 44 55 400 | Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00 |
|  | (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika** | **Magyarország** |
| Viatris CZ s.r.o. | Viatris Healthcare Kft. |
| Tel: +420 222 004 400 | Tel.: + 36 1 465 2100 |
|  |  |
| **Danmark** | **Malta** |
| Viatris ApS | V.J. Salomone Pharma Limited |
| Tlf: +45 28 11 69 32 | Tel: (+356) 21 220 174 |
|  |  |
| **Deutschland** | **Nederland** |
| Viatris Healthcare GmbH | Mylan Healthcare BV |
| Tel: +49 (0)800 0700 800 | Tel: +31 (0)20 426 3300 |
|  |  |
| **Eesti** | **Norge** |
| Viatris OÜ | Viatris AS |
| Tel: +372 6363 052 | Tlf: +47 66 75 33 00 |
|  |  |
| **Ελλάδα** | **Österreich** |
| Viatris Hellas Ltd | Mylan Österreich GmbH |
| Τηλ: +30 2100 100 002 | Tel: +43 1 86390 |
|  |  |
| **España** | **Polska** |
| Viatris Pharmaceuticals, S.L.U. | Mylan Healthcare Sp. z o.o. |
| Tel: +34 900 102 712 | Tel.: +48 22 546 64 00 |
|  |  |
| **France** | **Portugal** |
| Viatris Santé | Viatris Healthcare, Lda. |
| Tél: +33 (0)4 37 25 75 00 | Tel: +351 21 412 72 00 |
|  |  |
| **Hrvatska** | **România** |
| Viatris Hrvatska d.o.o. | BGP Products SRL |
| Tel: +385 1 23 50 599 | Tel: +40 372 579 000 |
|  |  |
| **Ireland** | **Slovenija** |
| Mylan Ireland Limited | Viatris d.o.o. |
| Tel: +353 1 8711600 | Tel: + 386 1 236 31 80 |
|  |  |
| **Ísland** | **Slovenská republika** |
| Icepharma hf. | Viatris Slovakia s.r.o. |
| Sími: + 354 540 8000 | Tel: +421 2 32 199 100 |
|  |  |
| **Italia** | **Suomi/Finland** |
| Viatris Pharma S.r.l. | Viatris Oy |
| Tel: +39 02 612 46921 | Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
|  |  |
| **Κύπρος** | **Sverige** |
| CPO Pharmaceuticals Limited | Viatris AB |
| Τηλ: +357 22863100 | Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
|  |  |
| **Latvija** |  |
| Viatris SIA |  |
| Tel: +371 676 055 80 |  |

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

**Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

**Revatio 0,8 mg/ml otopina za injekciju**

sildenafil

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

* Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
* Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
* Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
* Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Revatio i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete primati Revatio

3. Kako primjenjivati Revatio

4. Moguće nuspojave

5 Kako čuvati Revatio

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1.** **Što je Revatio i za što se koristi**

Revatio sadrži djelatnu tvar sildenafil, koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5).

Revatio snižava krvni tlak u plućima tako što proširuje krvne žile u plućima.

Revatio se koristi za liječenje odraslih bolesnika koji imaju visok krvni tlak u krvnim žilama u plućima (plućnu arterijsku hipertenziju).

Revatio otopina za injekciju predstavlja zamjenski oblik lijeka Revatio za bolesnike koji privremeno ne mogu uzimati Revatio tablete.

**2.** **Što morate znati prije nego počnete primati Revatio**

**Ne smijete primati Revatio**

* ako ste alergični na sildenafil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
* ako uzimate lijekove koji sadrže nitrate ili donore dušikovog oksida poput amil nitrata. Ti se lijekovi često daju za ublažavanje boli u prsnom košu ("angine pektoris"). Revatio može uzrokovati ozbiljno pojačanje učinaka tih lijekova. Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od tih lijekova. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.
* ako uzimate riociguat. Ovaj lijek se koristi u liječenju plućne arterijske hipertenzije (kod visokog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (kod visokog krvnog tlaka u plućima kao posljedica stvaranja krvnih ugrušaka). PDE5 inhibitori, kao što je Revatio su pokazali da povećavaju hipotenzivne učinke ovog lijeka. Provjerite s liječnikom ako uzimate riociguat ili ako niste sigurni.
* ako ste nedavno imali moždani udar ili srčani udar, ili ako imate tešku bolest jetre ili vrlo nizak krvni tlak (< 90/50 mmHg).
* ako uzimate lijekove za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su ketokonazol ili itrakonazol, ili lijekove koji sadrže ritonavir (za liječenje HIV infekcije).
* ako ste ikada doživjeli gubitak vida zbog problema s dotokom krvi u očni živac - stanja koje se zove nearterijska prednja ishemijska neuropatija vidnog živca.

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Revatio:

* imate bolest koja je posljedica začepljenja ili suženja vene u plućima, a ne začepljenja ili suženja arterije
* imate teških srčanih tegoba
* imate tegoba sa srčanim komorama koje pumpaju krv
* visok krvni tlak u krvnim žilama u plućima
* imate nizak krvni tlak u mirovanju
* izgubite veliku količinu tjelesne tekućine (dehidracija), što se može dogoditi kad se jako znojite ili ne pijete dovoljno tekućine. To se može dogoditi ako ste bolesni i imate vrućicu, povraćate ili imate proljev.
* imate rijetku nasljednu bolest oka (*retinitis pigmentosa*).
* imate poremećaj crvenih krvnih stanica (anemiju srpastih stanica), rak krvnih stanica (leukemiju), rak koštane srži (multipli mijelom) ili bilo kakvu bolest ili deformitet penisa
* trenutno imate vrijed na želucu, poremećaj krvarenja (poput hemofilije) ili tegobe s krvarenjem iz nosa.
* uzimate lijekove za erektilnu disfunkciju

Kod primjene inhibitora PDE5, uključujući sildenafil, u liječenju muške erekcijske disfunkcije prijavljene su sljedeće očne nuspojave: djelomično, iznenadno, privremeno ili trajno smanjenje ili gubitak vida na jednom ili oba oka. Učestalost tih nuspojava je nepoznata.

Ako osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida, **prestanite uzimati Revatio i odmah se javite svom liječniku** (pogledajte i dio 4.).

Produljene i ponekad bolne erekcije zabilježene su u muškaraca nakon uzimanja sildenafila. Ako imate erekciju, koja neprekidno traje dulje od 4 sata, **prestanite uzimati Revatio i odmah se javite liječniku** (pogledajte i dio 4.).

*Posebna upozorenja za bolesnike s bubrežnim ili jetrenim tegobama*

Morate obavijestiti svog liječnika ako imate tegoba s bubrezima ili jetrom jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu lijeka.

**Djeca i adolescenti**

Revatio se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

**Drugi lijekovi i Revatio**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

* lijekove koji sadrže nitrate ili donore dušikovog oksida poput amil nitrata. Ti se lijekovi često daju za ublažavanje angine pektoris, odnosno "boli u prsnom košu" (vidjeti dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Revatio).
* obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako već uzimate riociguat.
* lijekove za liječenje plućne hipertenzije (npr. bosentan, iloprost).
* lijekove koji sadrže gospinu travu (biljni lijek), rifampicin (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija), karbamazepin, fenitoin i fenobarbital (koriste se, između ostalog, za liječenje epilepsije).
* lijekove za razrjeđivanje krvi (primjerice varfarin), iako oni nisu izazivali nuspojave.
* lijekove koji sadrže eritromicin, klaritromicin, telitromicin (to su antibiotici koji se koriste za liječenje nekih bakterijskih infekcija), sakvinavir (za liječenje HIV infekcije) ili nefazodon (za liječenje depresije), jer će možda trebati prilagoditi dozu.
* alfa-blokatore (npr. doksazosin) za liječenje visokog krvnog tlaka ili tegoba s prostatom, jer kombinacija ovih dvaju lijekova može izazvati simptome niskog krvnog tlaka (npr. omaglicu, ošamućenost).
* lijekove koji sadrže sakubitril/valsartan i koriste se za liječenje srčanog zatajenja.

**Revatio s hranom i pićem**

Ne smijete piti sok od grejpa dok se liječite lijekom Revatio.

**Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Revatio se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije izričito nužno.

Revatio se ne smije davati ženama reproduktivne dobi ako ne koriste odgovarajuće metode kontracepcije.

Revatio se izlučuje u majčino mlijeko u vrlo malim količinama i ne očekuje se da bi mogao naškoditi Vašem dojenčetu.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Revatio može izazvati omaglicu i može utjecati na vid. Trebali biste znati kako reagirate na ovaj lijek prije nego što počnete voziti ili upravljati strojevima.

**3.** **Kako primjenjivati Revatio**

Revatio se primjenjuje u obliku intravenske injekcije i uvijek će Vam ga dati liječnik ili medicinska sestra. Vaš će liječnik odrediti koliko dugo će liječenje trajati i koliko intravenskih injekcija lijeka Revatio ćete primiti svakoga dana. Također će pratiti Vaš odgovor na liječenje i Vaše stanje. Uobičajena doza je 10 mg (što odgovara 12,5 ml) tri puta na dan.

Intravenske injekcije lijeka Revatio ćete primati umjesto Revatio tableta.

**Ako primite više lijeka Revatio nego što ste trebali**

Ako se brinete da ste možda primili previše lijeka Revatio, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Uzimanje više lijeka Revatio nego što je potrebno može povećati rizik od poznatih nuspojava.

**Ako ste propustili dozu lijeka Revatio**

S obzirom da ćete ovaj lijek primati pod strogim medicinskim nadzorom, nije vjerojatno da ćete propustiti dozu. Ipak, obavijestite liječnika ili ljekarnika ako mislite da ste propustili dozu lijeka. Ne smije se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila zaboravljena doza.

**Ako prestanete primati Revatio**

Nagli prekid liječenja lijekom Revatio može dovesti do pogoršanja simptoma. Liječnik će Vam možda smanjivati dozu tijekom nekoliko dana prije nego što Vam potpuno prestane davati lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

**4.** **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako iskusite bilo koju od sljedećih nuspojava, morate prestati uzimati Revatio i odmah se javiti liječniku (pogledajte i dio 2.):

- ako osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida (učestalost nepoznata)

- ako imate erekciju koja traje neprekidno dulje od 4 sata. U muškaraca su nakon uzimanja sildenafila prijavljene dugotrajne i ponekad bolne erekcije (učestalost nepoznata).

Odrasli

Nuspojave koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kojima se Revatio primjenjivao intravenski bile su slične onima prijavljenima u kliničkim ispitivanjima Revatio tableta. Nuspojave koje su u kliničkim ispitivanjima prijavljene često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) bile su: navale crvenila, glavobolja, nizak krvni tlak i mučnina.

Nuspojave koje su u kliničkim ispitivanjima često prijavili (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) bolesnici s plućnom arterijskom hipertenzijom bile su navale crvenila i mučnina.

U kliničkim ispitivanjima Revatio tableta nuspojave koje su prijavljene vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) bile su: glavobolja, navale crvenila lica, probavne smetnje, proljev i bol u rukama ili nogama.

Nuspojave koje su prijavljene često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) bile su: infekcija pod kožom, simptomi nalik gripi, upala sinusa, smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), zadržavanje tekućine, poteškoće sa spavanjem, tjeskoba, migrena, tresavica, osjećaj bockanja i trnjenja, osjećaj žarenja, smanjen osjet dodira, krvarenje u stražnjem dijelu oka, učinci na vid, zamagljen vid i osjetljivost na svjetlost, učinci na raspoznavanje boja, iritacije očiju, zakrvavljene oči/crvene oči, vrtoglavica, bronhitis, krvarenje iz nosa, curenje iz nosa, kašalj, začepljen nos, upala želuca, gastroenteritis, žgaravica, hemoroidi, nadimanje trbuha, suha usta, gubitak kose, crvenilo kože, noćno znojenje, bolovi u mišićima, bol u leđima i povišena tjelesna temperatura.

Nuspojave koje su prijavljene manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) bile su: smanjena oštrina vida, dvoslike, neuobičajeni osjeti u oku, krvarenje iz penisa, prisutnost krvi u sjemenoj tekućini i povećanje dojki u muškaraca.

Prijavljeni su i kožni osip, naglo smanjenje ili gubitak sluha te sniženje krvnog tlaka. Njihova je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5.** **Kako čuvati Revatio**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i na kutiji iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Revatio ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6.** **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Revatio sadrži**

* Djelatna tvar je sildenafil. Jedan ml otopine sadrži 0,8 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata). Jedna bočica od 20 ml sadrži 10 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).
* Drugi sastojci su glukoza i voda za injekcije.

**Kako Revatio izgleda i sadržaj pakiranja**

Jedno pakiranje lijeka Revatio otopina za injekciju sadrži jednu prozirnu staklenu bočicu od 20 ml, koja je zatvorena klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva** |
| Viatris UAB |
| Tel: +370 52051288 |
|  |  |
| **България** | **Luxembourg/Luxemburg** |
| Майлан ЕООД | Viatris |
| Тел.: +359 2 44 55 400 | Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00 |
|  | (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika** | **Magyarország** |
| Viatris CZ s.r.o. | Viatris Healthcare Kft. |
| Tel: +420 222 004 400 | Tel.: + 36 1 465 2100 |
|  |  |
| **Danmark** | **Malta** |
| Viatris ApS | V.J. Salomone Pharma Limited |
| Tlf: +45 28 11 69 32 | Tel: (+356) 21 220 174 |
|  |  |
| **Deutschland** | **Nederland** |
| Viatris Healthcare GmbH | Mylan Healthcare BV |
| Tel: +49 (0)800 0700 800 | Tel: +31 (0)20 426 3300 |
|  |  |
| **Eesti** | **Norge** |
| Viatris OÜ | Viatris AS |
| Tel: +372 6363 052 | Tlf: +47 66 75 33 00 |
|  |  |
| **Ελλάδα** | **Österreich** |
| Viatris Hellas Ltd | Mylan Österreich GmbH |
| Τηλ: +30 2100 100 002 | Tel: +43 1 86390 |
|  |  |
| **España** | **Polska** |
| Viatris Pharmaceuticals, S.L.U. | Mylan Healthcare Sp. z o.o. |
| Tel: +34 900 102 712 | Tel.: +48 22 546 64 00 |
|  |  |
| **France** | **Portugal** |
| Viatris Santé | Viatris Healthcare, Lda. |
| Tél: +33 (0)4 37 25 75 00 | Tel: +351 21 412 72 00 |
|  |  |
| **Hrvatska** | **România** |
| Viatris Hrvatska d.o.o. | BGP Products SRL |
| Tel: +385 1 23 50 599 | Tel: +40 372 579 000 |
|  |  |
| **Ireland** | **Slovenija** |
| Mylan Ireland Limited | Viatris d.o.o. |
| Tel: +353 1 8711600 | Tel: + 386 1 236 31 80 |
|  |  |
| **Ísland** | **Slovenská republika** |
| Icepharma hf. | Viatris Slovakia s.r.o. |
| Sími: + 354 540 8000 | Tel: +421 2 32 199 100 |
|  |  |
| **Italia** | **Suomi/Finland** |
| Viatris Pharma S.r.l. | Viatris Oy |
| Tel: +39 02 612 46921 | Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
|  |  |
| **Κύπρος** | **Sverige** |
| CPO Pharmaceuticals Limited | Viatris AB |
| Τηλ: +357 22863100 | Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
|  |  |
| **Latvija** |  |
| Viatris SIA |  |
| Tel: +371 676 055 80 |  |

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju**

sildenafil

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

* Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
* Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
* Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
* Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Revatio i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Revatio

3. Kako uzimati Revatio

4. Moguće nuspojave

5 Kako čuvati Revatio

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1.** **Što je Revatio i za što se koristi**

Revatio sadrži djelatnu tvar sildenafil, koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5).

Revatio snižava krvni tlak u plućima tako što proširuje krvne žile u plućima.

Revatio se koristi za liječenje odraslih bolesnika te djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina koji imaju visok krvni tlak u krvnim žilama u plućima (plućnu arterijsku hipertenziju).

**2.** **Što morate znati prije nego počnete uzimati Revatio**

**Nemojte uzimati Revatio**

* ako ste alergični na sildenafil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
* ako uzimate lijekove koji sadrže nitrate ili donore dušikovog oksida poput amil nitrata. Ti se lijekovi često daju za ublažavanje boli u prsnom košu ("angine pektoris"). Revatio može uzrokovati ozbiljno pojačanje učinaka tih lijekova. Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od tih lijekova. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.
* ako uzimate riociguat. Ovaj lijek se koristi u liječenju plućne arterijske hipertenzije (kod visokog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (kod visokog krvnog tlaka u plućima kao posljedica stvaranja krvnih ugrušaka). PDE5 inhibitori, kao što je Revatio su pokazali da povećavaju hipotenzivne učinke ovog lijeka. Provjerite s liječnikom ako uzimate riociguat ili ako niste sigurni.
* ako ste nedavno imali moždani udar ili srčani udar, ili ako imate tešku bolest jetre ili vrlo nizak krvni tlak (< 90/50 mmHg).
* ako uzimate lijekove za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su ketokonazol ili itrakonazol, ili lijekove koji sadrže ritonavir (za liječenje HIV infekcije).
* ako ste ikada doživjeli gubitak vida zbog problema s dotokom krvi u očni živac - stanja koje se zove nearterijska prednja ishemijska neuropatija vidnog živca.

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Revatio ako:

* imate bolest koja je posljedica začepljenja ili suženja vene u plućima, a ne začepljenja ili suženja arterije
* imate teških srčanih tegoba
* imate tegoba sa srčanim komorama koje pumpaju krv
* imate visok krvni tlak u krvnim žilama u plućima
* imate nizak krvni tlak u mirovanju
* izgubite veliku količinu tjelesne tekućine (dehidracija), što se može dogoditi kad se jako znojite ili ne pijete dovoljno tekućine. To se može dogoditi ako ste bolesni i imate vrućicu, povraćate ili imate proljev.
* imate rijetku nasljednu bolest oka (*retinitis pigmentosa*)
* imate poremećaj crvenih krvnih stanica (anemiju srpastih stanica), rak krvnih stanica (leukemiju), rak koštane srži (multipli mijelom) ili bilo kakvu bolest ili deformitet penisa
* trenutno imate vrijed na želucu, poremećaj krvarenja (poput hemofilije) ili tegobe s krvarenjem iz nosa
* uzimate lijekove za erektilnu disfunkciju

Kod primjene inhibitora PDE5, uključujući sildenafil, u liječenju muške erekcijske disfunkcije prijavljene su sljedeće očne nuspojave: djelomično, iznenadno, privremeno ili trajno smanjenje ili gubitak vida na jednom ili oba oka. Učestalost tih nuspojava je nepoznata.

Ako osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida, **prestanite uzimati Revatio i odmah se javite svom liječniku** (pogledajte i dio 4.).

Produljene i ponekad bolne erekcije zabilježene su u muškaraca nakon uzimanja sildenafila. Ako imate erekciju, koja neprekidno traje dulje od 4 sata, **prestanite uzimati Revatio i odmah se javite liječniku** (pogledajte i dio 4.).

*Posebna upozorenja za bolesnike s bubrežnim ili jetrenim tegobama*

Morate obavijestiti svog liječnika ako imate tegoba s bubrezima ili jetrom jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu lijeka.

**Djeca**

Revatio se ne smije davati djeci mlađoj od 1 godine.

**Drugi lijekovi i Revatio**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove:

* lijekove koji sadrže nitrate ili donore dušikovog oksida poput amil nitrata. Ti se lijekovi često daju za ublažavanje angine pektoris, odnosno "boli u prsnom košu" (vidjeti dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Revatio).
* obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako već uzimate riociguat.
* lijekove za liječenje plućne hipertenzije (npr. bosentan, iloprost).
* lijekove koji sadrže gospinu travu (biljni lijek), rifampicin (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija), karbamazepin, fenitoin i fenobarbital (koriste se, između ostalog, za liječenje epilepsije).
* lijekove za razrjeđivanje krvi (primjerice varfarin), iako oni nisu izazivali nuspojave.
* lijekove koji sadrže eritromicin, klaritromicin, telitromicin (to su antibiotici koji se koriste za liječenje nekih bakterijskih infekcija), sakvinavir (za liječenje HIV infekcije) ili nefazodon (za liječenje depresije), jer će možda trebati prilagoditi dozu.
* alfa-blokatore (npr. doksazosin) za liječenje visokog krvnog tlaka ili tegoba s prostatom, jer kombinacija ovih dvaju lijekova može izazvati simptome niskog krvnog tlaka (npr. omaglicu, ošamućenost).
* lijekove koji sadrže sakubitril/valsartan i koriste se za liječenje srčanog zatajenja.

**Revatio s hranom i pićem**

Ne smijete piti sok od grejpa dok se liječite lijekom Revatio.

**Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Revatio se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije izričito nužno.

Revatio se ne smije davati ženama reproduktivne dobi ako ne koriste odgovarajuće metode kontracepcije.

Revatio se izlučuje u majčino mlijeko u vrlo malim količinama i ne očekuje se da bi mogao naškoditi Vašem dojenčetu.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Revatio može izazvati omaglicu i može utjecati na vid. Trebali biste znati kako reagirate na ovaj lijek prije nego što počnete voziti ili upravljati strojevima.

**Revatio sadrži sorbitol**

Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju sadrži 250 mg sorbitola u jednom ml pripremljene oralne suspenzije.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite (podnosi) neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetskiporemećaj kod kojeg osoba ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete (uzme) ili primite (primi) ovaj lijek.

**Revatio sadrži natrijev benzoat**

Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju sadrži 1 mg natrijevog benzoata u jednom ml pripremljene oralne suspenzije. Natrijev benzoat može povećati razine tvari koja se zove bilirubin. Visoke razine bilirubina mogu dovesti do žutice (žutilo kože i očiju) i može također dovesti do oštećenja mozga (encefalopatije) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

**Revatio sadrži natrij**

Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml pripremljene oralne suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

**3.** **Kako uzimati Revatio**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Za odrasle bolesnike preporučena doza je 20 mg tri puta na dan (u razmaku od 6 do 8 sati), a može se uzimati s hranom ili bez nje.

**Primjena u djece i adolescenata**

Za djecu i adolescente u dobi od 1 do 17 godina preporučena doza je ili 10 mg (1 ml oralne suspenzije) tri puta na dan ako im je tjelesna težina 20 kg ili manja, ili 20 mg (2 ml oralne suspenzije) tri puta na dan ako im je tjelesna težina veća od 20 kg. Lijek se može uzimati s hranom ili bez nje. U djece se ne smiju primjenjivati veće doze.

Oralna suspenzija se prije uporabe mora snažno tresti najmanje 10 sekundi.

**Upute za pripremu oralne suspenzije**

Preporučuje se da Vaš ljekarnik pripremi (pomiješa) oralnu suspenziju prije nego što Vam izda lijek.

Ako je pripremljena, oralna suspenzija je tekućina. Ako prašak nije pripremljen, morate pripremiti oralnu suspenziju prema uputama u nastavku.

**Napomena**: Za pripremu sadržaja boce mora se uzeti ukupan volumen od 90 ml (3 x 30 ml) vode, bez obzira na to koju dozu ćete uzimati.

1. Lupkajte po boci da rastresete prašak.

2. Skinite zatvarač.

3. Odmjerite 30 ml vode tako da odmjernu čašicu (priloženu u kutiji lijeka) napunite do oznake, a zatim ulijete vodu u bocu. Pomoću odmjerne čašice odmjerite novih 30 ml vode i dodajte je u bocu. (slika 1)

|  |
| --- |
| figure1 |
| slika 1 |

4. Vratite zatvarač na bocu i snažno je tresite najmanje 30 sekundi. (slika 2)

|  |
| --- |
| figure2 |
| slika 2 |

5. Skinite zatvarač.

6. Pomoću odmjerne čašice odmjerite novih 30 ml vode i dodajte je u bocu. Uvijek morate dodati ukupno 90 ml (3 x 30 ml) vode bez obzira na dozu koju uzimate. (slika 3)

|  |
| --- |
| figure3 |
| slika 3 |

7. Vratite zatvarač na bocu i snažno je tresite najmanje 30 sekundi. (slika 4)

|  |
| --- |
| figure4 |
| slika 4 |

8. Skinite zatvarač.

9. Utisnite nastavak za bocu u grlo boce (kako je prikazano na slici 5, dolje). Nastavak za bocu priložen je zato da lijek iz boce možete napuniti u štrcaljku za usta. Vratite zatvarač na bocu.

|  |
| --- |
| figure5 |
| slika 5 |

10. Naznačite datum isteka roka valjanosti pripremljene oralne suspenzije na naljepnicu boce (datum isteka roka valjanosti pripremljene oralne suspenzije je 30 dana od dana pripreme). Nakon tog datuma neupotrijebljenu oralnu suspenziju treba baciti ili vratiti ljekarniku.

**Upute za uporabu**

Ljekarnik Vam treba objasniti kako ćete odmjeriti dozu lijeka pomoću dozirne štrcaljke za usta priložene u pakiranju. Nakon pripreme, oralna suspenzija se mora primjenjivati isključivo pomoću štrcaljke za usta priložene u svakom pakiranju lijeka. Pročitajte upute u nastavku prije primjene oralne suspenzije.

1. Prije uporabe, zatvorenu bocu pripremljene oralne suspenzije snažno tresite najmanje 10 sekundi. Skinite zatvarač. (slika 6)

|  |
| --- |
| Figure6 |
| slika 6 |

2. Postavite bocu uspravno na ravnu površinu i gurnite vrh štrcaljke za usta u nastavak za bocu. (slika 7)

|  |
| --- |
| figure7 |
| slika 7 |

3. Držeći štrcaljku za usta na mjestu, preokrenite bocu. Polako izvlačite klip štrcaljke za usta do oznake koja označava Vašu dozu (1 ml daje dozu od 10 mg, a 2 ml daju dozu od 20 mg). Da biste dozu točno odmjerili, gornji rub klipa treba biti poravnat s odgovarajućom oznakom na štrcaljki za usta (slika 8).

|  |
| --- |
| figure8 |
| slika 8 |

4. Ako se vide veliki mjehurići, polagano gurnite klip nazad u štrcaljku. Tako ćete lijek vratiti u bocu. Ponovite korak 3.

5. Držeći štrcaljku za usta na mjestu, preokrenite bocu u uspravan položaj. Izvadite štrcaljku za usta iz boce.

6. Stavite vrh štrcaljke u usta. Usmjerite vrh štrcaljke za usta na unutarnju stranu obraza. POLAGANO pritisnite klip štrcaljke za usta. Nemojte brzo uštrcati lijek. Ako lijek dajete djetetu, pazite da ono sjedi ili da ga držite uspravno dok mu dajete lijek. (slika 9)

|  |
| --- |
| figure9 |
| slika 9 |

7. Vratite zatvarač na bocu, a nastavak za bocu ostavite na mjestu. Operite štrcaljku za usta prema uputama u nastavku.

Čišćenje i čuvanje štrcaljke:

1. Štrcaljku morate oprati nakon svake uporabe. Izvucite klip iz štrcaljke i oba dijela operite vodom.

2. Osušite dijelove štrcaljke. Gurnite klip natrag u štrcaljku. Čuvajte je na čistom i sigurnom mjestu, zajedno s lijekom.

**Ako uzmete više lijeka Revatio nego što ste trebali**

Ne smijete uzimati više lijeka nego što Vam je preporučio liječnik.

Ako uzmete više lijeka nego što Vam je preporučeno, odmah se javite svom liječniku. Uzimanje više lijeka Revatio nego što je potrebno može povećati rizik od poznatih nuspojava.

**Ako ste zaboravili uzeti Revatio**

Ako ste zaboravili uzeti Revatio, uzmite dozu čim se sjetite, a zatim nastavite uzimati lijek u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

**Ako prestanete uzimati Revatio**

Nagli prekid liječenja lijekom Revatio može dovesti do pogoršanja simptoma. Nemojte prestati uzimati Revatio ako Vam tako ne kaže liječnik. Liječnik će Vam možda reći da smanjite dozu tijekom nekoliko dana prije nego što potpuno prestanete uzimati lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

**4.** **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako iskusite bilo koju od sljedećih nuspojava, morate prestati uzimati Revatio i odmah se javiti liječniku (pogledajte i dio 2.):

- ako osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida (učestalost nepoznata)

- ako imate erekciju koja traje neprekidno dulje od 4 sata. U muškaraca su nakon uzimanja sildenafila prijavljene dugotrajne i ponekad bolne erekcije (učestalost nepoznata).

Odrasli

Nuspojave koje su prijavljene vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) bile su: glavobolja, navale crvenila, probavne smetnje, proljev i bol u rukama ili nogama.

Nuspojave koje su prijavljene često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) bile su: infekcija pod kožom, simptomi nalik gripi, upala sinusa, smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), zadržavanje tekućine, poteškoće sa spavanjem, tjeskoba, migrena, tresavica, osjećaj bockanja i trnjenja, osjećaj žarenja, smanjen osjet dodira, krvarenje u stražnjem dijelu oka, učinci na vid, zamagljen vid i osjetljivost na svjetlost, učinci na raspoznavanje boja, iritacije očiju, zakrvavljene oči/crvene oči, vrtoglavica, bronhitis, krvarenje iz nosa, curenje iz nosa, kašalj, začepljen nos, upala želuca, gastroenteritis, žgaravica, hemoroidi, nadimanje trbuha, suha usta, gubitak kose, crvenilo kože, noćno znojenje, bolovi u mišićima, bol u leđima i povišena tjelesna temperatura.

Nuspojave koje su prijavljene manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) bile su: smanjena oštrina vida, dvoslike, neuobičajeni osjeti u oku, krvarenje iz penisa, prisutnost krvi u sjemenoj tekućini i/ili mokraći i i povećanje dojki u muškaraca.

Prijavljeni su i kožni osip, naglo smanjenje ili gubitak sluha te sniženje krvnog tlaka. Njihova je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Djeca i adolescenti

Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): upala pluća, srčano zatajenje, zatajenje desnog srca, šok povezan sa srcem, visoki krvni tlak u plućima, bol u prsnom košu, nesvjestica, infekcija dišnih puteva, bronhitis, virusne infekcije u trbuhu i crijevima, infekcije mokraćnih puteva i zubni karijes.

Za sljedeće ozbiljne nuspojave se smatra da su povezane s liječenjem i prijavljene su manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): alergijska reakcija (kao što je kožni osip, oticanje lica, usana i jezika, zviždanje pri disanju, poteškoće s disanjem ili gutanjem), konvulzije, nepravilan rad srca, oštećenje sluha, nedostatak zraka, upala probavnog trakta, zviždanje zbog poremećenog protoka zraka.

Nuspojave koje su prijavljene vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su bile glavobolja, povraćanje, infekcije grla, vrućica, proljev, gripa i krvarenje iz nosa.

Nuspojave koje su prijavljene često (mogu se javiti u do jednog na 10 bolesnika) su bile mučnina, pojačana erekcija, upala pluća i curenje iz nosa.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka

**5.** **Kako čuvati Revatio**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prašak

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Pripremljena oralna suspenzija

Čuvati na temperaturi ispod 30°C ili u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati.

Preostalu oralnu suspenziju treba baciti 30 dana nakon pripreme.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6.** **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Revatio sadrži**

* Djelatna tvar je sildenafil (u obliku sildenafilcitrata).

Nakon pripreme, jedan ml oralne suspenzije sadrži 10 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).

Jedna boca pripremljene oralne suspenzije (112 ml) sadrži 1,12 g sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).

* Drugi sastojci su: prašak za oralnu suspenziju: sorbitol (E 420) (pogledajte dio 2. „Revatio sadrži sorbitol‟), bezvodna citratna kiselina, sukraloza, natrijev citrat (E331) (pogledajte dio 2. „Revatio sadrži natrij‟), ksantanska guma, titanijev dioksid (E171), natrijev benzoat (E211) (pogledajte dio 2. „Revatio sadrži natrijev benzoat‟ i „Revatio sadrži natrij‟), bezvodni koloidni silicijev dioksid. Okus grožđa: maltodekstrin, koncentrat soka od grožđa, guma akacije, koncentrat soka od ananasa, citratna kiselina, prirodne arome.

**Kako Revatio izgleda i sadržaj pakiranja**

Revatio se isporučuje u obliku bijelog do bjelkastog praška za oralnu suspenziju, od kojeg nakon pripreme s vodom nastaje bijela oralna suspenzija s okusom grožđa.

Jedna smeđa staklena boca od 125 ml (s polipropilenskim zatvaračem s navojem) sadrži 32,27 g praška za oralnu suspenziju.

Nakon pripreme, boca sadrži 112 ml oralne suspenzije, od čega je 90 ml namijenjeno za doziranje i primjenu.

Veličina pakiranja: 1 boca.

Svako pakiranje sadrži i polipropilensku odmjernu čašicu (kalibriranu na 30 ml), polipropilensku štrcaljku za usta (3 ml) s klipom od polietilena visoke gustoće i nastavak koji se utisne u bocu od polipropilena niske gustoće.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva** |
| Viatris UAB |
| Tel: +370 52051288 |
|  |  |
| **България** | **Luxembourg/Luxemburg** |
| Майлан ЕООД | Viatris |
| Тел.: +359 2 44 55 400 | Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
|  |  |
| **Česká republika** | **Magyarország** |
| Viatris CZ s.r.o. | Viatris Healthcare Kft. |
| Tel: +420 222 004 400 | Tel.: + 36 1 465 2100 |
|  |  |
| **Danmark** | **Malta** |
| Viatris ApS | V.J. Salomone Pharma Limited |
| Tlf: +45 28 11 69 32 | Tel: (+356) 21 220 174 |
|  |  |
| **Deutschland** | **Nederland** |
| Viatris Healthcare GmbH | Mylan Healthcare BV |
| Tel: +49 (0)800 0700 800 | Tel: +31 (0)20 426 3300 |
|  |  |
| **Eesti** | **Norge** |
| Viatris OÜ | Viatris AS |
| Tel: +372 6363 052 | Tlf: +47 66 75 33 00 |
|  |  |
| **Ελλάδα** | **Österreich** |
| Viatris Hellas Ltd | Mylan Österreich GmbH |
| Τηλ: +30 2100 100 002 | Tel: +43 1 86390 |
|  |  |
| **España** | **Polska** |
| Viatris Pharmaceuticals, S.L.U. | Mylan Healthcare Sp. z o.o. |
| Tel: +34 900 102 712 | Tel.: +48 22 546 64 00 |
|  |  |
| **France** | **Portugal** |
| Viatris Santé | Viatris Healthcare Lda. |
| Tél: +33 (0)4 37 25 75 00 | Tel: +351 21 412 72 00 |
|  |  |
| **Hrvatska** | **România** |
| Viatris Hrvatska d.o.o. | BGP Products SRL |
| Tel: +385 1 23 50 599 | Tel: +40 372 579 000 |
|  |  |
| **Ireland** | **Slovenija** |
| Mylan Ireland Limited | Viatris d.o.o. |
| Tel: +353 1 8711600 | Tel: + 386 1 236 31 80 |
|  |  |
| **Ísland** | **Slovenská republika** |
| Icepharma hf. | Viatris Slovakia s.r.o. |
| Sími: + 354 540 8000 | Tel: +421 2 32 199 100 |
|  |  |
| **Italia** | **Suomi/Finland** |
| Viatris Pharma S.r.l. | Viatris Oy |
| Tel: +39 02 612 46921 | Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
|  |  |
| **Κύπρος** | **Sverige** |
| CPO Pharmaceuticals Limited | Viatris AB |
| Τηλ: +357 22863100 | Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
|  |  |
| **Latvija** |  |
| Viatris SIA |  |
| Tel: +371 676 055 80 |  |

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.