

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revatio 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg szildenafilfilt tartalmaz (citrát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

A tabletta 0,7 mg laktózt is tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, kerek, domború filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „VLE”, a másikon „RVT 20” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

A WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonalis arteriás hypertoniás felnőtt betegek kezelése, a fizikai állóképesség növelése érdekében. Hatásosnak bizonyult primer pulmonalis hypertonia és kötőszöveti betegséggel társult pulmonalis hypertoniában.

Gyermekek

1–17 éves pulmonalis arteriás hypertoniás gyermekgyógyászati betegek kezelése. Hatásosnak bizonyult a terhelési kapacitás vagy a pulmonalis haemodynamica javulása tekintetében primer pulmonalis hypertoniában és veleszületett szívbetegséggel társult pulmonalis hypertoniában (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a pulmonalis arteriás hypertonia kezelésében gyakorlott szakorvos indíthatja és ellenőrizheti. A Revatio-kezelés ellenére bekövetkező klinikai kép rosszabbodása esetén alternatív kezelési lehetőségeket kell fontolóra venni.

Adagolás

Felnőttek

A javasolt adag napi háromszor 20 mg. Ha a beteg elfelejti bevenni a Revatio-t, az orvosnak azt kell javasolnia, hogy mihamarabb vegyen be egy adagot, majd folytassa a szokásos adagolást. A betegeknek nem szabad kétszeres adagot bevenniük a kihagyott adag pótlására.

Gyermekek és serdülők (1 – 17 éves korig)

Az olyan, 1–17 éves gyermekgyógyászati betegek részére, akiknek a testtömege ≤ 20 kg, a javasolt adag naponta háromszor 10 mg, a > 20 kg testtömegű betegek részére javasolt adag naponta háromszor 20 mg. Pulmonalis arteriás hypertoniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a javasoltnál magasabb dózisokat nem szabad alkalmazni (lásd még 4.4 és 5.1 pont). A 20 mg-os tablettát nem alkalmazható olyan esetekben, ahol napi háromszor 10 mg-ot kell adagolni fiatalabb betegek részére. Más gyógyszerformák állnak rendelkezésre az olyan betegeknél történő alkalmazásra, akiknek a testtömege ≤ 20 kg, és más, fiatalabb betegeknél, akik nem tudják lenyelni a tablettát.

Alkalmazás más gyógyszereket is szedő betegeknél

Általában, bármilyen adagmódosítás csak az előny/kockázat körültekintő mérlegelését követően hajtható végre. A dózis napi kétszer 20 mg-ra történő csökkentését kell fontolóra venni olyan betegeknél, akik CYP3A4-inhibitorokkal, például eritromicinnel vagy szakvinavirral egyidőben szednek szildenafilfild. Erősebb CYP3A4-inhibitorokkal, így a klaritromicinnel, telitromicinnel vagy nefazodonnal való együttes alkalmazáskor a napi adagot javasolt egyszer 20 mg-ra csökkenteni. A szildenafilfild együttes alkalmazását a leginkább potens CYP3A4-inhibitorokkal lásd a 4.3 pontban. A szildenafilfild dózisának módosítására lehet szükség CYP3A4-induktorokkal való együttes alkalmazáskor (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Idős korban az adag módosítása nem szükséges. A 6 perces járástávolságban lemerit klinikai hatásosság idősebb betegeknél kisebb lehet.

Vesekárosodás

Károsodott vesefunkciójú betegek esetében, ideértve a súlyos vesekárosodást is (kreatinin-clearance <30 ml/min), az adag kezdeti módosítása nem szükséges. Egy körültekintő előny-kockázat mérlegelést követően az adag csökkentését napi kétszer 20 mg-ra csak akkor kell fontolóra venni, ha a kezelés nem jól tolerált.

Májkárosodás

Májkárosodás esetén az adag kezdeti módosítása (Child-Pugh A és B stádium) nem szükséges. Egy körültekintő előny-kockázat mérlegelést követően az adag csökkentését napi kétszer 20 mg-ra csak akkor kell fontolóra venni, ha a kezelés nem jól tolerált.

A Revatio ellenjavallt súlyos májkárosodás esetén (Child-Pugh C stádium) (lásd 4.3 pont).

Gyermekekgyógyászati betegek (1 évesnél fiatalabb gyermekek és újszülöttek)

Az engedélyezett javallatokon kívül a szildenafilfild nem alkalmazható újszülöttkori perzisztáló pulmonalis hypertóniában szenvedő újszülötteknél, mert a kockázatok meghaladják az előnyöket (lásd 5.1 pont). A Revatio biztonságosságát és hatásosságát 1 évnél fiatalabb gyermekeknél más betegségek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A kezelés megszakítása:

Korlátozott számú adat arra utal, hogy a Revatio-kezelés hirtelen megszakítása nem társul a pulmonalis arteriás hypertónia rebound rosszabbodásával. Azonban a gyógyszermegvonáskor fellépő hirtelen klinikai állapotrosszabbodás lehetséges kockázatának elkerülésére az adag fokozatos csökkentését meg kell fontolni. A gyógyszermegvonási időszakban fokozott ellenőrzés javasolt.

Az alkalmazás módja

A Revatio kizárólag szájon át történő alkalmazásra való. A tablettákat kb. 6-8 óránként kell bevenni étkezéskor vagy attól függetlenül.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Vérnyomáscsökkentő hatásuk miatt nitrogén-monoxid-donor vegyületekkel (pl. amil-nitrit) vagy bármilyen gyógyszerformájú nitrátkészítménnyel történő egyttadása ellenjavallt (lásd 5.1 pont).

PDE-5-gátlók (beleértve a szildenafilfild is) együttes alkalmazása guanilat-cikláz stimulátorokkal (mint a riociguát) ellenjavallt, mivel ez potenciálisan symptomaticushypotensióhoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Kombinációja a legerősebb CYP3A4-gátló szerekkel (pl. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (lásd 4.5. pont) ellenjavallt.

Azoknál a betegeknél, akik féloldali látásvesztését nem-arteritiszes elülső ischaemiás optikus neuropátia (NAION) okozta, függetlenül attól, hogy ez az esemény összefüggésben volt-e PDE-5-gátló korábbi szedésével vagy sem (lásd 4.4 pont).

A szildenafil biztonságosságát még nem tanulmányozták a következő betegcsoportokban, ezért alkalmazása ellenjavallt:

- súlyos májkárosodás,
- a közelmúltban bekövetkezett stroke vagy myocardialis infarctus,
- a terápia kezdetén fennálló súlyos hypotensio (vérnyomás < 90/50 Hgmm) esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Revatio hatásosságát súlyos pulmonalis arteriás hypertonia kezelésére (IV. funkcionális stádium) még nem állapították meg. A klinikai kép romlásakor a betegség súlyos stádiumának kezelésére javasolt terápia (pl. epoprostenol) alkalmazása megfontolandó (lásd 4.2 pont).

A szildenafil előny/kockázat arányát a WHO funkcionális beosztása szerinti I. stádiumú pulmonalis arteriás hypertonia kezelésében nem állapították meg.

A szildenafil a pulmonalis hypertonia primer (idiopathiás) formájában, illetve kötőszöveti betegségekkel vagy veleszületett szívbetegséggel társult pulmonalis arteriás hypertoniával kapcsolatos formáiban vizsgálták (lásd 5.1 pont). A szildenafil alkalmazása a pulmonalis arteriás hypertonia egyéb formáiban nem javasolt.

A hosszú távú gyermekgyógyászati vizsgálat kiterjesztésében a javasoltnál magasabb dózisokkal kezelt betegeknél magasabb halálozást figyeltek meg. Ezért pulmonalis arteriás hypertoniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a javasoltnál magasabb dózisokat nem szabad alkalmazni (lásd még 4.2 és 5.1 pont).

Retinitis pigmentosa

A szildenafil-kezelés biztonságosságát nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a retina ismert örökletes degeneratív betegségei, mint például a retinitis pigmentosa áll fenn (ezen betegek kisebb hányadában a retinalis foszfodiestراز működési zavarának genetikai okai vannak), ezért alkalmazása nem javallt.

Értágító hatás

Az orvosnak a szildenafil felírásakor alaposan meg kell fontolnia, hogy egyes alapbetegségek esetén, pl. alacsony vérnyomás, folyadékhiány, súlyos bal kamrai kiáramlási obstrukció, a vérnyomás autonóm szabályozásának zavara (lásd 4.4 pont), a szildenafil enyhe-közepes értágító hatása hátrányosan befolyásolja-e a betegeket.

Cardiovascularis kockázati tényezők

Súlyos cardiovascularis eseményeket, beleértve a myocardialis infarctust, instabil anginát, hirtelen szívhalált, ventricularis arrhythmiát, cerebrovascularis vérzést, transiens ischaemiás attackot, hypertensiót és hypotensiót jelentettek a szildenafil bevitelével időbeni összefüggésben, a forgalomba kerülése óta eltelt időszakban, férfiaknál erectilis dysfunctióban alkalmazva. A betegek többségénél, de nem mindegyiknél meglévő cardiovascularis kockázati tényező állt fenn. Számos esemény szexuális aktus közben, vagy közvetlenül utána fordult elő, néhány esetben pedig röviddel a szildenafil bevétele után, a szexuális aktivitástól függetlenül. Nem lehet meghatározni, hogy ezek az események a fenti, vagy egyéb más faktorokkal közvetlen összefüggésben fordultak-e elő.

Priapismus

A szildenafil a hímvessző anatómiai rendellenességei (pl. angulatio, a corpus cavernosum fibrosisa vagy Peyronie-betegség) esetén, továbbá priapismusra hajlamosító kórképekben (pl. sarlósejtes anaemia, myeloma multiplex vagy leukaemia) csak óvatossággal alkalmazandó.

A szildenafilal kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően tartós erekcióról és priapismusról számoltak be. Négy óránál hosszabb ideig tartó erekció esetén a betegnek azonnali orvosi segítséget kell kérnie. Ha a priapismust nem kezelik haladéktalanul, az a hímvessző szöveteinek károsodását és a potencia maradandó elvesztését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Vasooocclusiv krízis sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél

A szildenafil nem alkalmazható sarlósejtes anaemiához társuló pulmonalis hypertóniában szenvedő betegeknél. Egy klinikai vizsgálatban gyakrabban jelentettek hospitalizációt igénylő vasooocclusiv krízist a Revatio-t kapó betegeknél, mint a placebót kapóknál. Ez a vizsgálat idő előtti lezárásához vezetett.

Látással kapcsolatos események

Látászavarok eseteiről érkeztek spontán jelentések a szildenafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban. Egy ritka állapotnak, a nem-arteritiszes elülső ischaemiás optikus neuropátiának (NAION) az eseteiről érkeztek spontán és egy megfigyeléses vizsgálatból származó jelentések a szildenafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban (lásd 4.8 pont). Minden hirtelen fellépő látászavar esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell mérlegelni (lásd 4.3 pont).

Alfa-blokkolók

A szildenafilnak alfa-blokkolót szedő betegek körében történő alkalmazása fokozott körültekintéssel javasolt, mivel együttadásuk arra hajlamos betegeknél tünetekkel járó orthostaticus hypotensiohoz vezethet (lásd 4.5 pont). Az orthostaticus hypotensio kialakulás lehetőségének csökkentése érdekében a szildenafil-terápia megkezdése előtt az alfa-blokkoló-terápiában részesülő betegnek hemodinamikailag stabilnak kell lennie. A kezelőorvosnak tanácsot kell adnia a betegeknél arra vonatkozóan, hogy mit tegyenek orthostaticus hypotensio tünetei esetén.

Véralvadási zavarok

Humán thrombocytákon végzett kísérletek azt mutatják, hogy a szildenafil in vitro fokozza a nitroprusszid-nátrium thrombocyta aggregatio gátló hatását. Nem ismert, hogy vérzékenységben vagy aktív peptikus fekélyben szenvedőknél biztonságosan alkalmazható-e a szildenafil. Ezért ezeknek a betegeknél szildenafil csak az előny/kockázat körültekintő mérlegelése után adható.

K-vitamin-antagonisták

Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a szildenafil-kezelés kezdetekor fokozottan fennállhat a vérzés kockázata a már K-vitamin-antagonista-kezelésben részesülőknél, különösképpen a kötőszöveti betegség következtében kialakult pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél.

Veno-occlusiv betegség

A pulmonalis veno-occlusiv betegséggel társult pulmonalis hypertonia szildenafil kezeléséről nincs adat. Azonban ezen betegeknél értágítók (főleg prosztaciklin) alkalmazásakor életveszélyes pulmonalis oedema eseteit jelentették. Következésképpen pulmonalis hypertóniás betegek szildenafil-kezelésekor a pulmonalis oedema jeleinek előfordulásakor társult veno-occlusiv betegségre gondolni kell.

Segédanyagok

A tabletta filmbevonata laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Revatio 20 mg filmtabletta kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként. Alacsony nátriumtartalmú diétán lévő betegeknek megemlíthető, hogy ez a készítmény gyakorlatilag „nátriummentes”.

A szildenafil alkalmazása bozentánnal

A szildenafil hatásosságát nem igazolták egyértelműen olyan betegek esetén, akik már bozentán terápiát kapnak (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Egyidejű alkalmazás más PDE5-inhibitorral

Pulmonalis artériás hypertóniában szenvedő betegeknek a szildenafil hatásosságát és biztonságosságát más PDE5-inhibitorokkal – beleértve a Viagra- t is - együtt alkalmazva nem vizsgálták, ezért együttes alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a szildenafilra

In vitro vizsgálatok

A szildenafil metabolizmusa elsősorban a citokróm P450 (CYP) izoenzimek, a 3A4 (fő út) és a 2C9 (mellék út) közvetítésével történik. Ennek megfelelően, ezen izoenzimek működését gátló vegyületek csökkenthetik, induktoraik pedig fokozhatják a szildenafil clearance-ét. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 és 4.3 pont.

In vivo vizsgálatok

A *per os* szildenafil és az intravénásan alkalmazott epoprosztenol egyidőben történő alkalmazását vizsgálták (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A szildenafil hatásosságát és biztonságosságát a pulmonalis artériás hypertónia kezelésére használt egyéb gyógyszerekkel (pl. ambriszentán, iloproszt) egyidőben történő alkalmazásakor kontrollós klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták. Ezért egyidejű alkalmazásuk esetén óvatosság ajánlott.

A szildenafil biztonságosságát és hatásosságát egyéb PDE5-gátlókkal egyidőben történő alkalmazása esetén pulmonalis artériás hypertóniás betegeknek nem vizsgálták (lásd 4.4 pont).

A pulmonalis artériás hypertóniában végzett klinikai vizsgálatok során összegyűjtött adatok populációs farmakokinetikai elemzésével megállapították, hogy az egyidejűleg adott CYP3A4 szubsztrátok vagy az egyidejűleg adott CYP3A4 szubsztrát és béta-blokkoló kombinációk csökkentik a szildenafil eliminációját és/vagy fokozzák orális biohasznosulását. Ezek voltak az egyedüli tényezők, amelyek statisztikailag szignifikáns hatást gyakoroltak a szildenafil farmakokinetikai tulajdonságaira a pulmonalis artériás hypertóniában szenvedő betegek esetén. A szildenafil-expozíció a CYP3A4-szubsztrátot vagy CYP3A4-szubsztrát és béta-blokkoló kombinációt kapó betegeknek 43%-kal ill. 66%-kal volt magasabb, mint az ilyen típusú gyógyszereket nem szedőknél. A szildenafil-expozíció ötször magasabb volt a napi háromszor 80 mg-os, mint a napi háromszor 20 mg-os dózis esetén. Ez a koncentráció-tartomány lefedi a szildenafil-expozícióban megfigyelt növekedést, amit specifikusan a CYP3A4-gátlókkal (kivéve a legerősebb CYP3A4-gátlókkal, így a ketokonazzal, itrakonazzal, ritonavirral) végzett gyógyszerkölsönhatás vizsgálatok során észleltek.

A CYP3A4 induktora, úgy tűnik, számottevő hatást gyakorolnak a szildenafil farmakokinetikájára pulmonalis artériás hypertóniában szenvedő betegeknek, amit a CYP3A4-induktor bozentánnal végzett *in vivo* gyógyszerkölsönhatás vizsgálat igazolt.

Egészséges önkéntesekben – a 6 napig, naponta kétszer 125 mg adagban alkalmazott bozentán (a CYP3A4, CYP2C9 közepesen erős enziminduktor és esetleg a CYP2C19-é is) és napi háromszor 80 mg adagban adott szildenafil együttes alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban), a szildenafil AUC-jének 63%-os csökkenését eredményezte.

Felnőtt, pulmonalis arteriás hypertóniában (továbbiakban: PAH) szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatokból – köztük egy, a bozentán stabil (napi kétszer 62,5–125 mg-os) dózisa mellett alkalmazott napi háromszori 20 mg orális szildenafil hatásosságát és biztonságosságát értékelő 12 hetes vizsgálatból – származó, a szildenafilra vonatkozó adatok populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy az egészséges önkénteseknél megfigyeltekhez hasonlóan a bozentánnal történő együttadáskor csökkent a szildenafil expozíciója (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A szildenafil hatásosságát szorosan kell ellenőrizni olyan betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A4-induktor szereket szednek, mint karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, orbáncfű és rifampicin.

A HIV-proteázgátló ritonavir, amely nagyon erős P450 gátlószer, dinamikus egyensúlyi állapotban (500 mg naponta kétszer) történő együttadása szildenafill (100 mg napi egyszer) 300%-os (4-szeres) szildenafil $C_{\max}$ -emelkedést, valamint a szildenafil plazma AUC értékének 1000%-os (11-szeres) növekedését idézte elő. A szildenafil plazmaszintje 24 óra múlva még mindig kb. 200 ng/ml volt, szemben a szildenafil önmagában történő alkalmazásakor tapasztalható kb. 5 ng/ml-rel. Ez összhangban van a ritonavirnek a P450 szubsztrátok széles körében kimutatott jelentős hatásával. Ezen farmakokinetikai eredmények alapján a szildenafil együttadása ritonavirral ellenjavallt pulmonalis arteriás betegek esetében (lásd 4.3 pont).

A HIV-proteáz gátló szakvinavir, mely a CYP3A4 inhibitora, dinamikus egyensúlyi állapotban (1200 mg naponta háromszor) történő együttadása szildenafill (100 mg naponta egyszer) 140%-os szildenafil $C_{\max}$ -emelkedést, valamint a szildenafil AUC értékének 210%-os növekedését idézte elő. A szildenafil nem volt hatással a szakvinavir farmakokinetikájára. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 pont.

Ha egyszeri 100 mg-os szildenafil-adagot alkalmaztak eritromicin, egy közepesen erős CYP3A4-gátló (5 napon keresztül tartó, naponta kétszer 500 mg-os) dinamikus egyensúlyi állapotban való adásakor 182%-os emelkedést észleltek a szisztémás szildenafil-expozícióban (AUC). Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 pont. Egészséges férfi önkéntesekben nem volt jele, hogy az azitromicin (500 mg-os napi adag három napon át) hatással lett volna a szildenafil és keringő metabolitjának AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$ értékeire, az eliminációs sebességi állandóra vagy a szildenafil és fő keringő metabolitjának következményes felezési idejére. Nincs szükség az adagolás módosítására. Egészséges önkéntesekben a citokróm P450 gátló és a nem specifikus CYP3A4-gátló cimetidin (800 mg) 50 mg szildenafill történő együttadása a plazma-szildenafilkoncentráció 56%-os növekedését okozta. Nincs szükség az adagolás módosítására.

A legerősebb CYP3A4-gátlószerek esetében, mint a ketokonazol és az itraconazol, a ritonavirhoz hasonló hatás várható (lásd 4.3. pont). CYP3A4-gátlók, mint a klaritromicin, telitromicin és nefazodon hatása várhatóan a ritonavir és a CYP3A4-gátló szerek, mint a szakvinavir/eritromicin hatása között van; az expozíció hétszeres növekedése feltételezett. Tehát a CYP3A4 gátlók alkalmazásakor javasolt az adagot módosítani (lásd 4.2. pont).

A pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek kapcsán végzett populációs farmakokinetikai elemzés szerint a béta-blokkolók együttadása CYP3A4 szubsztrátokkal a szildenafil expozíciójának további emelkedését okozhatja, összehasonlítva a CYP3A4-szubsztrátok egyedüli alkalmazásával.

A grépfrútlé, mivel gyenge inhibitora a bélfalban zajló CYP3A4 metabolizmusnak, mérsékelten megemelheti a szildenafil plazmaszintjét. Nincs szükség az adagolás módosítására, de a szildenafil és a grépfrútlé egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Antacidumok (magnézium-hidroxid/alumínium-hidroxid) egyszeri adagja nem befolyásolta a szildenafil biohasznosulását.

Orális fogamzásgátlókkal való együttadása (30 µg etinilösztadiol és 150 µg levonorgesztrel) a szildenafil farmakokinetikáját nem befolyásolta.

A nikorandil egy káliumcsatorna-aktiváló és egy nitrát hibridje. Nitrát összetevője miatt súlyos gyógyszerkölcsönhatásba léphet a szildenafilfillal (lásd 4.3 pont).

A sildenafil hatása más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok

A sildenafil kis mértékben gátolja a citokróm P450 enzimrendszer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 izoenzimeinek aktivitását ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Nincs adat a sildenafil és a nem specifikus foszfodieszterázgátlók (pl. teofillin, dipiridamol) közötti gyógyszerkölcsönhatásokról.

In vivo vizsgálatok

Nem mutatkozott jelentős interakció a CYP2C9 által metabolizált tolbutamid (250 mg), illetve warfarin (40 mg) sildenafilfillal (50 mg) történő együttadásakor.

A sildenafilfillnak nincs jelentős hatása az atorvasztatin expozíciójára (AUC 11%-os növekedése), ami azt sugallja, hogy a sildenafilfillnak nincs klinikailag releváns hatása a CYP3A4-re.

Sildenafil (100 mg egyszeri adag) és acenokumarol között nem figyeltek meg interakciót.

A sildenafil (50 mg) nem fokozta az acetilszalicilsav (150 mg) által okozott vérzési idő megnyúlást.

Legfeljebb 80 mg/dl átlagos véralkoholszint mellett egészséges önkéntesekben a sildenafil (50 mg) nem fokozta az alkohol vérnyomáscsökkentő hatását.

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban a sildenafil dinamikus egyensúlyi állapotban (80 mg naponta háromszor) a bozentán AUC értékét 50%-kal növelte (125 mg naponta kétszer). Napi kétszer 62,5–125 mg dózisú bozentán-háttérterápián lévő felnőtt PAH-betegekkel végzett vizsgálatból származó adatok populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy amikor a bozentánt dinamikus egyensúlyi állapotú (naponta háromszor 20 mg) sildenafilfillal egyidejűleg alkalmazták, a bozentán AUC-értéke kisebb mértékben nőtt (20% (95%-os CI: 9,8 - 30,8)), mint amikor egészséges önkénteseknél naponta háromszor 80 mg sildenafilfillal alkalmazták együtt (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Egy specifikus interakciós vizsgálatban, mely során magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegeknek sildenafilfillt (100 mg) adtak amlodipinnel együtt, további 8 Hgmm-es átlagos systolés vérnyomáscsökkenést mértek fekvő helyzetben. Az ennek megfelelő átlagos diastolés vérnyomáscsökkenés 7 Hgmm volt fekvő helyzetben. Ez az elért további vérnyomáscsökkenés hasonló nagyságrendű volt, mint az egészséges önkéntesekben észlelt vérnyomáscsökkenés, ha a sildenafilfillt önmagában alkalmazták.

Három specifikus gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás-vizsgálatban alfa-blokkoló doxazosint (4 mg és 8 mg) és sildenafilfillt (25 mg, 50 mg vagy 100 mg) adtak egyidejűleg benignus prostata hyperplasiában (BPH) szenvedő, doxazosin terápiára beállított betegeknek. Ezekben a vizsgálati populációkban a fekvő helyzetben mért systolés és diastolés vérnyomás további 7/7 Hgmm, 9/5 Hgmm, ill. 8/4 Hgmm-os átlagos csökkenését, az álló helyzetben mért vérnyomás további 6/6 Hgmm, 11/4 Hgmm, ill. 4/5 Hgmm-os átlagos csökkenését figyelték meg. Amikor doxazosin terápiára beállított betegeknek adtak egyidejűleg doxazosint és sildenafilfillt, tünetekkel járó orthostaticus hypotensio előfordulását nem gyakran jelentették. Ezek a jelentések beszámoltak szédülésről, szédülékenységről, syncopéről azonban nem. A sildenafilfillnak alfa-blokkolókat szedő betegek körében történő alkalmazásakor arra hajlamos betegben symptomaticus hypotensio jelentkezhet (lásd 4.4 pont).

A sildenafilfillnak (100 mg egyszeri adagja) nem volt hatása a szakvinavir -CYP3A4 szubsztrát/inhibitor, HIV-proteáz-gátló - dinamikus egyensúlyi farmakokinetikájára.

A nitrogén-monoxid/cGMP anyagcsereútra kifejtett ismert hatásaival összhangban (lásd 5.1 pont) a szildenafilről kimutatták, hogy fokozza a nitrátkészítmények vérnyomáscsökkentő hatását, ezért együttadása nitrogén-monoxid-képző vegyületekkel vagy bármely gyógyszerformájú nitrátkészítményekkel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Riociguát

A preklinikai vizsgálatok additív szisztémás vérnyomáscsökkentő hatást igazoltak PDE5 inhibitorok és riociguát kombinációja esetén. A klinikai vizsgálatok során a riociguát fokozta a PDE5 inhibitorok vérnyomáscsökkentő hatását. Az együttes alkalmazás esetében nem észleltek kedvező klinikai hatást a vizsgált populációban. Riociguát együttes adása PDE5 inhibitorokkal (beleértve a szildenafil is) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A szildenafilnek nem volt klinikailag szignifikáns hatása az orális fogamzásgátlók plazmaszintjére (30 µg etinilösztadiol és 150 µg levonorgesztrel).

Beállított szakubitril/valzartán-kezelést kapó hypertóniás betegek esetében egyszeri adag szildenafil alkalmazása lényegesen nagyobb vérnyomáscsökkenéssel járt, mint a szakubitril/valzartán önmagában történő adása esetén. Ezért elővigyázatosság szükséges, amikor a szakubitril/valzartán-nal kezelt betegeknél szildenafil adását kezdik.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők és fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Mivel nem állnak rendelkezésre adatok a Revatio terhes nőkre gyakorolt hatásáról, ezért a Revatio nem javasolt fogamzóképes korú nőknek, hacsak nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszert.

Terhesség

A szildenafil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés tekintetében. Állatkísérletek során toxicitást igazoltak a születés utáni fejlődésre vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

Adatok hiányában a Revatio terhesség idején csak akkor alkalmazható, ha elengedhetetlenül szükséges.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatok adatai szoptató nők esetében. Egyetlen szoptató nőtől származó adatok szerint a szildenafil és aktív metabolitja, az N-dezmetil-szildenafil nagyon alacsony mértékben kiválasztódik az anyatejbe. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok nemkívánatos eseményekről a szoptatott csecsemőknél, de az elfogyasztott mennyiség alapján nem várható nemkívánatos események. A felírónak gondosan fel kell mérnie az anya klinikai szildenafilszükségletét, valamint a szoptatott csecsemőre vonatkozó esetleges nemkívánatos hatásokat.

Termékenység

A hagyományos vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a Revatio nem jelent különleges veszélyt az emberre termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revatio közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Mivel a szildenafil-vizsgálatok során szédülésről és látászavarról is beszámoltak, vezetés, illetve gépek kezelése előtt a betegnek tisztában kell lennie azzal, hogy hogyan befolyásolhatja képességeit a Revatio.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A pivotális, placebokontrollos, pulmonalis arteriás hypertóniában Revatio-val végzett vizsgálatban összesen 207 beteget randomizáltak és kezeltek napi háromszor 20 mg, 40 mg vagy 80 mg dózisú Revatio-val, míg 70 beteget randomizáltak placebo-ra. A kezelés időtartama 12 hét volt. A kezelés felfüggesztésének teljes gyakorisága a napi háromszor 20 mg szildenafilnal kezelt betegeknél 2,9%, a napi háromszor 40 mg-mal kezelt betegeknél 3,0%, a napi háromszor 80 mg-mal kezelt betegeknél 8,5% volt a placebo esetében tapasztalt 2,9%-hoz képest. A pivotális vizsgálatban kezelt 277 beteg közül 259 a vizsgálat egy hosszú távú kiterjesztésében is résztvett. Napi háromszor 80 mg-ig terjedő dózist (a napi háromszor 20 mg-os ajánlott dózis négyszeresét) alkalmaztak, és 3 év után a vizsgálatban kezelt 187 beteg 87%-a kapott napi háromszor 80 mg Revatio-t.

Egy placebokontrollos vizsgálatban, amelyben a Revatio-t intravénás epoprosztenol mellett kiegészítésként adták pulmonalis arteriás hypertóniára, összesen 134 beteget kezeltek Revatio-val (előre rögzített titrálás szerint, napi háromszor 20 mg-ról kezdve, majd a tolerabilitás függvényében napi háromszor 40 mg-ra, illetve 80 mg-ra emelve) és epoprosztenollal, illetve 131 beteget placebóval és epoprosztenollal. A kezelés időtartama 16 hét volt. A szildenafil/epoprosztenollal kezelt betegeknél a nemkívánatos hatások miatti kezelés felfüggesztésének teljes gyakorisága 5,2% volt, szemben a placebóval/epoprosztenollal kezelt betegeknél megfigyelt 10,7%-kal. Újonnan jelentett mellékhatások, melyek gyakrabban fordultak elő a szildenafil/epoprosztenol csoportban, ocularis hyperaemia, homályos látás, orrdugulás, éjszakai izzadás, hátfájás és szájszárazság voltak. Az ismert mellékhatásokat, mint a fejfájás, kipirulás, végtagfájdalom és oedema nagyobb gyakorisággal jegyezték fel a szildenafil/epoprosztenollal kezelt, mint a placebóval/epoprosztenollal kezelt betegeknél. Az eredeti vizsgálatot befejező betegek közül 242 vett részt a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. Napi háromszor 80 mg-ig terjedő dózist alkalmaztak, és 3 év után a vizsgálatban kezelt 133 beteg 68%-a kapott napi háromszor 80 mg Revatio-t.

A két placebokontrollos vizsgálatban a nemkívánatos események általában enyhe-közepes súlyosságúak voltak. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások, melyek Revatio-kezelésnél előfordultak (legalább 10%-ban) a placebohoz képest a fejfájás, kipirulás, dyspepsia, hasmenés és a végtagfájdalom voltak.

A szildenafil különböző dózisainak hatását értékelő vizsgálatban a szildenafil napi háromszor 20 mg-os (ajánlott dózis) és a szildenafil napi háromszor 80 mg-os (az ajánlott dózis négyszerese) dózisainak biztonsági adatai összhangban voltak a szildenafil korábbi, felnőttek körében végzett PAH-vizsgálatokban megállapított biztonsági profiljával.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azok a mellékhatások, amelyek a Revatio-t szedők >1%-ánál fordultak elő és gyakoribbak voltak (>1% különbség) Revatio-kezelés mellett a pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek körében, napi háromszor 20, 40 vagy 80 mg-os adaggal végzett pivotális vizsgálatban, illetve két placebokontrollos vizsgálat kombinált Revatio adataiban, az 1. táblázatban szervrendszerek és gyakorisági csoportok szerint felsorolva találhatók (nagyon gyakori $\geq 1/10$], gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$], nem gyakori $\geq 1/1000 - \leq 1/100$] és nem ismert [a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg]). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A forgalomba hozatal utáni jelentések dőlt betűvel szerepelnek.

1. táblázat: A szildenafil PAH-betegek körében végzett placebokontrollos vizsgálataiban, illetve a forgalomba hozatal után feltárt mellékhatások felnőtteknél

MedDRA (14.0 verzió) szervrendszeri kategória	Nemkívánatos hatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori	cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rhinitis, gastroenteritis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	folyadék-visszatartás
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	álmatlanság, szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	migrén, tremor, paraesthesia, égő érzés, hypaesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	retina vérzés, látásromlás, homályos látás, photophobia, diplopia, chromatopsia, cyanopsia, szem irritáció, ocularis hyperaemia
Nem gyakori	csökkent látásélesség, diplopia, szokatlan érzés a szemben
Nem ismert	<i>nem-arteritiszes elülső ischaemiás opticus neuropathia (NAION)*, retinális érelzáródás*, látótérkiesés*</i>
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	vertigo
Nem ismert	<i>hirtelen hallásvesztés</i>
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	kipirulás
Nem ismert	<i>hypotensio</i>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	epistaxis, köhögés, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, dyspepsia
Gyakori	gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség, aranyér, haspuffadás, szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	hajhullás, erythema, éjszakai izzadás
Nem ismert	<i>kiütés</i>
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	végtagfájdalom
Gyakori	myalgia, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	haematuria

MedDRA (14.0 verzió) szervrendszeri kategória	Nemkívánatos hatás
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	pénisz haemorrhagia, haemospermia, gynaecomastia
Nem ismert	<i>priapismus, fokozott erectio</i>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	láz

* Ezeket a nemkívánatos eseményeket/mellékhatásokat olyan férfi betegeknél jelentették, akik erectilis diszfunkciójuk kezelésére szildenafilfil szedtek

Gyermekek és serdülők

1-17 éves pulmonalis arteriás hypertonias betegek körében Revatio-val végzett placebokontrollos vizsgálatokban összesen 174 beteget naponta háromszor alacsony dózissal (10 mg > 20 kg testtömegű betegeknél; ≤ 20 kg testtömegű beteg nem kapott alacsony dózist), közepes dózissal (10 mg ≥ 8-20 kg testtömegű betegeknél; 20 mg ≥ 20-45 kg testtömegű betegeknél; 40 mg > 45 kg testtömegű betegeknél) vagy magas dózissal (20 mg ≥ 8-20 kg testtömegű betegeknél; 40 mg ≥ 20-45 kg testtömegű betegeknél; 80 mg > 45 kg testtömegű betegeknél) Revatio kezelési séma szerint kezelték, és 60 beteg placebo-kezelésben részesült.

A mellékhatás-profil ebben a gyermekgyógyászati vizsgálatban megegyezett a felnőtteknél tapasztalttal (lásd fent). A leggyakoribb mellékhatások, amelyek a Revatio-val kezelt betegek körében jelentkeztek (≥ 1% gyakorisággal, kombinált dózis estén), és > 1%-kal gyakoribbak voltak, mint a placebo esetében: a láz, a felső légúti fertőzés (mindegyik 11,5%), a hányás (10,9%), a fokozott erectio (többek között spontán penis erectio fiú vizsgálati alanyoknál) (9,0%), a hányinger, a bronchitis (mindegyik 4,6%), a pharyngitis (4,0%), a orrfolyás (3,4%), a pneumonia és a rhinitis (mindegyik 2,9%) volt.

A rövid távú, placebokontrollos vizsgálatban kezelt 234 gyermekgyógyászati beteg közül 220 vett részt a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. Azok a vizsgálati alanyok, akik a szildenafilfil-kezelést kapták, folytatták ugyanazt az adagolási rendet, míg azokat, akik a rövid távú vizsgálatban a placebo csoport tagjai voltak, random módon állították át szildenafilfil-kezelésre.

A rövid távú és a hosszú távú vizsgálatok alatt jelentett leggyakoribb mellékhatások általában hasonlóak voltak a csupán a rövid távú vizsgálat alatt megfigyeltékhez. A szildenafilfilal kezelt 229 vizsgálati alany > 10%-ánál jelentett mellékhatások (kombinált dóziscsoport, beleértve 9 beteget, akik nem folytatták hosszú távon a vizsgálatot) a következők voltak: felső légúti fertőzés (31%), fejfájás (26%), hányás (22%), bronchitis (20%), pharyngitis (18%), láz (17%), hasmenés (15%) és influenza, epistaxis (mindkettő 12%). Ezek közül a mellékhatások közül a legtöbb enyhének vagy közepesen súlyosnak minősült.

Súlyos nemkívánatos eseményt a szildenafilfil szedő 229 vizsgálati alany közül 94 (41%) esetén jelentettek. A 94 vizsgálati alany közül, akiknél súlyos nemkívánatos eseményt jelentettek 14/55 (25,5%) az alacsony dózist kapó csoportban volt, 35/74 (47,3%) a közepes dózist kapó csoportban és 45/100 (45%) a magas dózist kapó csoportban volt. A leggyakoribb súlyos nemkívánatos események, melyek ≥ 1% gyakorisággal fordultak elő a szildenafilfil szedő (kombinált dózisok) betegeknél a következők voltak: pneumonia (7,4%), szívelégtelenség, pulmonalis hypertonia (mindkettő 5,2%), felső légúti fertőzés (3,1%), jobb kamra elégtelenség, gastroenteritis (mindegyik 2,6%), sycopa, bronchitis, bronchopneumonia, pulmonalis arteriás hypertonia (mindegyik 2,2%) mellkasi fájdalom, fogszuvasodás (mindkettő 1,7%) illetve kardiogén sokk, vírus okozta gastroenteritis, húgyúti infekció (mindegyik 1,3%).

A következő súlyos mellékhatásokat a kezeléssel összefüggőnek találták: enterocolitis, convulsio, túlérzékenység, stridor, hypoxia, neuroszenzoriális sükettség és ventricularis arrhythmia.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Önkénteseken végzett vizsgálatok során, legfeljebb 800 mg-os egyszeri adagok alkalmazását követően az alacsonyabb dózisszinteken már észleltékhez hasonló nemkívánatos hatások jelentkeztek, azonban gyakoriságuk és súlyosságuk fokozódott. 200 mg-os egyszeri adagok mellett a nemkívánatos hatások (fejfájás, kipirulás, szédülés, dyspepsia, orrdugulás és látászavar) előfordulási gyakorisága növekedett.

Túladagolás esetén a szükségletnek megfelelő, szokásos tüneti kezelést kell alkalmazni. Hemodialízis várhatóan nem gyorsítja meg a szer kiürülését, mivel a szildenafil nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, és nem ürül a vizelettel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Urológiai készítmények, az erectilis dysfunctio kezelésére használt szerek, ATC kód: G04B E03

Hatásmechanizmus

A szildenafil erős és szelektív inhibitora a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) specifikus 5-ös típusú foszfodiészteráznak (PDE5), ahol az, a cGMP lebontásáért felelős. Ez az enzim a penis corpus cavernosumon kívül a tüdő érrendszerében is jelen van. Ezért a szildenafil a pulmonalis erek simaizomsejtjeiben emeli a cGMP-szintet, ami azok relaxációjához vezet. A pulmonalis arteriás hypertóniás betegeknél ez a pulmonalis erek vasodilatációjához, és kisebb mértékben a szisztémás erek vasodilatációjához vezet.

Farmakodinámiás hatások

In vitro vizsgálatok során megállapították, hogy a szildenafil szelektíven kötődik a PDE5-höz. Jóval erősebben kötődik a PDE5-höz, mint más ismert foszfodiészterázokhoz. Szelektivitása tízszer akkora, mint a PDE6-hoz, ami a retina fototransduktíós anyagcseréjében vesz részt. 80-szor szelektívebben kötődik, mint a PDE1-hez, ill. több mint 700-szor szelektívebben, mint a PDE2, -3, -4, -7, -8, -9, -10 és -11 izoenzimekhez. Kiemelendő, hogy a szildenafil 4000-szer szelektívebben kötődik a PDE5-höz, mint a szívizomzat kontraktilitásának szabályozásában részt vevő cAMP-specifikus PDE3-hoz.

A szildenafil a szisztémás vérnyomás enyhe és átmeneti csökkenését idézi elő, ami az esetek többségében klinikai hatásban nem nyilvánul meg. Napi háromszor 80 mg tartós adagolását követően szisztémás hypertóniában szenvedő betegeknél a mért systolés és diastolés vérnyomásban bekövetkezett átlagos csökkenés 9,4 Hgmm, illetve 9,1 Hgmm volt a kiindulási értékhez képest. Naponta háromszor 80 mg tartós adagolását követően pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a vérnyomás kisebb mértékű csökkenését figyelték meg (mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás csökkenése 2 Hgmm volt). A javasolt naponta háromszor 20 mg-os adagnál sem a systolés, sem a diastolés vérnyomásértékekben nem volt észlelhető csökkenés.

Egészséges önkénteseknél a 100 mg-ig emelt, egyszeri *per os* dózisú szildenafil nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az EKG-ra. Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél napi háromszor 80 mg tartós adagolását követően nem számoltak be klinikailag jelentős EKG-elváltozásról.

Súlyos koszorúér-betegségben (coronary artery disease, CAD) szenvedő 14 beteg esetén (akiknél legalább egy coronaria több mint 70%-os stenosisa állt fenn) a szildenafil egyszeri 100 mg-os dózisa hemodinamikai hatásának vizsgálata során az átlagos nyugalmi systolés és diastolés vérnyomás az

alapértékhez képest 7%-kal, illetve 6%-kal csökkent. Az átlagos pulmonalis systolés vérnyomás 9%-kal csökkent. A szildenafil perctérfogatot befolyásoló hatást nem mutatott, és nem károsította a sztenotizált koszorúerekben a vérátáramlást.

A 100 mg-os egyszeri dózis adását követően 1 óra múlva ritkán a szín-megkülönböztetés (kék/zöld színlátás) kismértékű és átmeneti zavarát mutatták ki Farnsworth-Munsell 100 színárnyalat teszttel; 2 órával a gyógyszeradag bevétele után azonban ez már nem volt észlelhető. A színlátás zavara feltehetően a retina fototransduktions kaszkádjának működéséhez szükséges PDE6 enzim gátlásából ered. A szildenafil nem befolyásolja a látásélességet vagy a fénykontraszt-érzékelést. Egy kis betegszámú, placebokontrollos vizsgálatban dokumentált korai öregkori macula degenerációban szenvedő betegekben (n=9) a szildenafil (100 mg egyszeri adagja) nem okozott lényeges változásokat a látásvizsgálatok értékeiben (látásélesség, Amsler-rács, szimulált közlekedési fények színmegkülönböztetése, Humphrey-féle látótér- és fotostresszvizsgálat).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hatásosság felnőtteknél, pulmonalis arteriás hypertóniás (PAH) betegeknél

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatba 278 primer pulmonalis arteriás hypertóniás beteget, PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő beteget, valamint veleszületett szívfejlődési zavar műtéti megoldása után kialakuló pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő beteget vontak be. A betegeket random módon a négy kezelési csoport egyikébe osztották: placebo, 20 mg szildenafil, 40 mg szildenafil vagy 80 mg szildenafil naponta háromszor. A 278 randomizált beteg közül 277 kapott legalább egy dózist a vizsgált szerből. A vizsgálati populációban 68 férfi (25%) és 209 nő (75%) volt, átlagéletkoruk 49 év volt (18-81 év), és a vizsgálat megkezdésekor a 6-perces séta-teszt során megtett járástávolságok két szélsőértéke 100 m és 450 m volt (átlag: 344 m). A vizsgálatba bevontakból 175 betegnél (63%) primer pulmonalis hypertóniát, 84-nél (30%) kötőszöveti betegséggel társult pulmonalis arteriás hypertóniát (PAH), 18-nál (7%) pedig veleszületett szívfejlődési zavar műtéti megoldásával társult pulmonalis hypertóniát diagnosztizáltak. A legtöbb beteg a WHO funkcionális beosztása szerinti II. stádiumban (107/277, 39%) vagy III. stádiumban (160/277, 58%) volt, a közepes kezdeti, 6-perces séta-teszt járástávolságuk 378, ill. 326 m volt; kevesebb beteg volt I. stádiumban (1/277, 0,4%) vagy IV. stádiumban (9/277, 3%) az alapvizítkor. Azokat a betegeket, akiknek bal kamrai ejekciós frakciójuk <45%, vagy bal kamra megrövidülési frakciója <0,2 volt, nem vizsgálták.

A betegek a bázisterápia mellé, ami antikoaguláns, digoxin, kalciumcsatorna-blokkolók, diuretikumok vagy oxigén kombinációjából állhatott, szildenafil (vagy placebót) kaptak. A prosztaciklin, prosztaciklin-analógok és endotelin-receptor antagonisták alkalmazása nem volt megengedett, valamint az argininpótlás sem, mint kiegészítő kezelés. Az előzőleg eredménytelen bozentán-kezelést kapott betegeket kizárták a vizsgálatból.

Az elsődleges hatékonysági végpont a 6 perces járástávolságban a vizsgálat megkezdéséhez képest a 12. hétre bekövetkezett változás volt. A 6 perces járástávolságban mindhárom szildenafil dóziscsoport esetén statisztikailag szignifikáns növekedést figyeltek meg a placebohoz képest. A placebóra korrigált járástávolság növekedés 45 méter (p <0,0001), 46 méter (p <0,0001) és 50 méter (p <0,0001) volt a 20 mg-os, a 40 mg-os, illetve a 80 mg-os szildenafil dózisok esetén. A szildenafil dózisok között nem tapasztaltak jelentős hatásbeli különbséget. Azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor mért 6 perces járástávolsága < 325 m volt, a hatásosság növekedését figyelték meg magasabb dózisoknál (a placebóra korrigált járástávolság növekedés 20 mg-os dózishoz képest 58 méter, 40 mg-os dózishoz képest 65 méter, 80 mg-os dózishoz képest 87 méter volt).

A WHO funkcionális beosztása alapján elemezve a 20 mg-os adagot kapó csoportban a 6 perces járástávolság statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg. A II. stádiumban 49 méteres (p = 0,0007), a III. stádiumban 45 méteres (p = 0,0031), placebóra korrigált növekedést figyelték meg.

A járástávolság növekedése a kezelés 4. hetében nyilvánvalóvá vált, és ez a hatás a kezelés 8. és 12. hetében is fennmaradt. Az eredmények általában megegyezők voltak az etiologia (elsődleges és

kötőszöveti betegséggel társult PAH), WHO funkcionális beosztás, nem, rassz, földrajzi elhelyezkedés, közepes PAP és PVRI szerint meghatározott alcsoportokban.

A szildenafilfil kapó betegeknek minden dózis esetén az átlagos pulmonalis arteriás nyomás (mean pulmonary arterial pressure – mPAP) és pulmonalis vascularis rezisztencia (pulmonary vascular resistance – PVR) statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték a placebo kezelést kapó betegekhez képest. A placebóra korrigált kezelési hatás az mPAP tekintetében napi háromszor 20 mg-os szildenafilfil dózis esetén $-2,7$ Hgmm ($p = 0,04$), napi háromszor 40 mg dózis esetén $-3,0$ Hgmm ($p = 0,01$), napi háromszor 80 mg dózis esetén $-5,1$ mm Hg ($p < 0,0001$) volt. A placebóra korrigált kezelési hatás a PVR tekintetében napi háromszor 20 mg-os szildenafilfil dózis esetén -178 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), napi háromszor 40 mg dózis esetén -195 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$), napi háromszor 80 mg dózis esetén -320 dyne.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) volt. A PVR-ben észlelt százalékos csökkenés a 20 mg, 40 mg, 80 mg szildenafilfilal való kezelés 12. hetében arányosan nagyobb volt (11,2%, 12,9%, 23,3%), mint a szisztémás vascularis rezisztencia (SVR) esetén észlelt csökkenés (7,2%, 5,9%, 14,4%). A szildenafilfil mortalitásra gyakorolt hatása nem ismert.

A 12. héten a placebohoz képest (7%) a betegek nagyobb arányánál javult legalább egyvel a WHO funkcionális beosztása szerinti stádium minden szildenafilfil dóziscsoportban (20 mg szildenafilfil kapó betegek esetén 28%, 40 mg-ot kapók esetén 36%, 80 mg-ot kapók esetén 42%). A megfelelő esélyhányadosok 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) és 5,75 ($p < 0,0001$) voltak.

Hosszú távú túlélési adatok a korábban nem kezelt populációban

A pivotális vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszú távú, nyílt, meghosszabbított vizsgálatban történő részvételre. A 3. évben a betegek 87%-a kapott napi háromszor 80 mg-os dózist. Összesen 207 beteget kezeltek Revatio-val a pivotális vizsgálatban, és a hosszú távú túlélési státuszukat legalább a 3. évig értékelték. Ebben a populációban a Kaplan–Meier-féle becslés az 1 éves túlélés esetén 96%, a 2 éves túlélés esetén 91%, a 3 éves túlélés esetén 82% volt. A WHO funkcionális beosztása szerint a vizsgálat megkezdésekor II. stádiumba sorolt betegek 1 éves túlélése 99%, 2 éves túlélése 91%, 3 éves túlélése 84% volt, és a vizsgálat megkezdésekor a WHO funkcionális beosztása szerinti III. stádiumba sorolt betegek 1 éves túlélése 94%, 2 éves túlélése 90%, 3 éves túlélése 81% volt.

Hatásosság felnőtteknél, pulmonalis arteriás hypertóniás (PAH) betegeknek (epoprosztenollal kombinációban alkalmazva):

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 267 betegen, akiknek állapotát intravénás epoprosztenollal stabilizálták. A PAH betegek között szerepeltek olyanok, akik primer pulmonalis arteriás hypertóniában (212/267, 79%) illetve PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben (55/267, 21%) szenvedtek. A legtöbb beteg a vizsgálat kezdetekor a WHO funkcionális beosztása szerinti II. (68/267, 26%) vagy III. (175/267, 66%) stádiumban volt; néhány beteg I. (3/267, 1%) vagy IV. (16/267, 6%) stádiumban; néhány beteg esetében (5/267, 2%) a WHO funkcionális beosztása szerinti stádium ismeretlen volt. Amikor intravénás epoprosztenollal való kombinációt alkalmaztak, a betegeket placebóra vagy szildenafilfilra randomizálták (előre rögzített titrálás szerint napi háromszor 20 mg-mal kezdve, majd a tolerabilitás függvényében napi háromszor 40 mg-ra, illetve 80 mg-ra emelve).

Az elsődleges hatásossági végpont a 6 perces sétatávolságban a 16 hétre bekövetkezett változás volt a kiindulási értékhez képest. A 6 perces sétatávolságra vonatkozóan a szildenafilfilnak statisztikailag szignifikáns előnye volt a placebóval szemben. Átlagosan 26 m-es placebóra korrigált sétatávolság növekedést figyeltek meg a szildenafilfil-kezelés javára (95%-os CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). Azon betegeknek, akiknél a kiindulási sétatávolság ≥ 325 méter volt, a terápiás hatás 38,4 méter volt a szildenafilfil javára, azon betegeknek pedig, akiknél a kiindulási sétatávolság < 325 méter volt, a terápiás hatás 2,3 méter volt a szildenafilfil javára. Primer PAH-ban szenvedő betegeknek a terápiás hatás 31,1 méter volt, szemben a PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő betegeknek megfigyelt 7,7 méterrel. Ezen randomizációs alcsoportok közti eredménykülönbség véletlenül is jelentkezhetett, figyelembe véve a minta korlátozott méretét.

A szildenafilnal kezelt betegeknel az átlagos pulmonalis arteriás nyomás statisztikailag jelentős csökkenését értek el, a placebóval kezelttekkel szemben. A szildenafil kezelés javára átlagosan -3,9 Hgmm-es- placebóra korrigált terápiás hatást figyeltek meg (95%-os CI: -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$). Az egyik másodlagos végpont a klinikai állapotrosszabbodásig eltelt idő volt, melyet a randomizációtól egy klinikai állapotrosszabbodást jelző esemény (halál, tüdőtranszplantáció, bozentán-kezelés megkezdése vagy az epoprosztenol-kezelés módosítását igénylő klinikai állapotrosszabbodás) első jelentkezéséig eltelt időként határoztak meg. A szildenafil-kezelés a placebóhoz képest szignifikánsan meghosszabbította a PAH klinikai rosszabbodásáig eltelt időt ($p = 0,0074$). A placebocsoportban 23 vizsgálati alanyánál (17,6%), a szildenafil-csoportban 8 vizsgálati alanyánál (6,0%) jelentkezett klinikai állapotrosszabbodást jelző esemény.

Hosszú távú túlélési adatok az epoprosztenol háttérvizsgálatban

Az epoprosztenolt kiegészítő terápiaként alkalmazó vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszú távú, nyílt vizsgálatba való belépésre. A harmadik évben a betegek 68%-a kapott napi háromszor 80 mg-os dózist. Az eredeti vizsgálatban összesen 134 beteget kezeltek Revatio-val, és a hosszú távú túlélési státuszukat legalább 3 éven keresztül értékelték. Ebben a populációban a Kaplan–Meier-féle becslés 1 év túlélés esetén 92%, 2 év túlélés esetén 81%, 3 év túlélés esetén 74% volt.

Hatásosság és biztonságosság PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknel (bozentánnal kombinált alkalmazáskor)

Randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 103 olyan, PAH-ban (a WHO funkcionális beosztása szerint II-es és III-as stádiumú) szenvedő klinikailag stabil állapotú beteggel, akik legalább három hónapja bozentán-kezelést kaptak. A PAH-betegek között voltak primer PAH-ban, valamint PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedők is. A betegeket placebóra vagy szildenafilra (naponta háromszor 20 mg) randomizálták, bozentán-kezeléssel (naponta kétszer 62,5–125 mg) kombinálva. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig a 6 perces járástávolságban elért változás volt. Az eredmények azt mutatják, hogy a 6 perces járástávolságot tekintve a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított átlagos változásban nincs lényeges különbség a 20 mg szildenafil és a placebo között: 13,62 m (95%-os CI: -3,89 – 31,12) vs. 14,08 m (95%-os CI: -1,78 – 29,95), a fenti sorrendben).

Különbséget figyeltek meg a 6 perces járástávolság tekintetében a primer PAH-ban szenvedő betegek és a PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő betegek között. A primer PAH-ban szenvedő 67 betegnel a vizsgálat megkezdésétől számított átlagos változás 26,39 m (95%-os CI: 10,70 – 42,08; szildenafil-csoport), illetve 11,84 m (95%-os CI: -8,83 – 32,52; placebocsoport) volt. A PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő 36 beteg esetében azonban a vizsgálat megkezdésétől számított átlagos változás -18,32 m (95%-os CI: -65,66 – 29,02; szildenafil-csoport) és 17,50 m (95% CI: -9,41 – 44,41) placebocsoport) volt.

Összességében a nemkívánatos események általában hasonlóak voltak a két kezelési csoportban (szildenafil és bozentán együtt vs. szildenafil önmagában), és összhangban voltak a monoterápiában alkalmazott szildenafil ismert biztonságossági profiljával (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A mortalitásra gyakorolt hatás PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknel

A szildenafil különböző dózisainak a PAH-ban szenvedő felnőttek mortalitására gyakorolt hatását elemző vizsgálatot azt követően végezték el, hogy a gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a szildenafil nagy dózisban – a testtömeg alapján – a naponta háromszor szedő gyermekgyógyászati betegek esetében fokozott halálozási kockázatot figyeltek meg az alacsonyabb dózist szedőkhöz képest (lásd alább: Gyermekek és serdülők – Pulmonalis artériás hypertonia – A hosszú távú kiterjesztés adatai).

A vizsgálat egy randomizált, kettős vak, parallel csoportos vizsgálat volt, amelyet 385, PAH-ban szenvedő felnőtt bevonásával végeztek. A betegeket random módon, 1:1:1 arányban az alábbi 3 adagolási csoportba osztották (napi háromszor 5 mg (az ajánlott dózis negyede), napi háromszor 20 mg (ajánlott dózis) és 80 mg (az ajánlott dózis négyszerese)). Összességében a betegek többsége (83,4%) még nem kapott korábban PAH-kezelést. A legtöbb betegnel (71,7%) a PAH etiológiája idiopathiás volt. A leggyakoribb WHO funkcionális beosztás a III. stádium volt (a betegek 57,7%-a).

Mindhárom kezelési csoport jól kiegyensúlyozott volt a PAH-kezelés és a PAH etiológiája, valamint a WHO funkcionális osztályok kategóriái tekintetében.

A mortalitási ráta 26,4% (n = 34) a naponta háromszor 5 mg dózissal kezeltek esetében, 19,5% (n = 25) a naponta háromszor 20 mg-os dózis esetében és 14,8% (n = 19) a naponta háromszor 80 mg-os dózis esetében.

Gyermekek és serdülők

Pulmonalis artériás hypertonia

Egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos, parallel csoportos, különböző dózistartományokban végzett dózis-válasz vizsgálatban összesen 234, 1-17 éves beteget kezeltek. A betegek (38% fiú és 62% lány) testtömege ≥ 8 kg volt, és primer pulmonalis hypertóniában (PPH) [33%] vagy a veleszületett szívbetegséghez társult másodlagos PAH-ban [szisztémás-pulmonalis shunt 37%, műtéti korrekció 30%] szenvedtek. Ebben a vizsgálatban a 234 betegből 63 (27%) 7 évesnél fiatalabb (alacsony szildenafil-dózis = 2; közepes dózis = 17; magas dózis = 28; placebo = 16), 171 pedig (73%) 7 éves vagy annál idősebb volt (alacsony szildenafil-dózis = 40; közepes dózis = 38; valamint magas dózis = 49; placebo = 44). A legtöbb beteg a vizsgálat megkezdésekor a WHO funkcionális beosztása szerint I. (75/234, 32%) vagy II. stádiumú (120/234, 51%) volt. Kevesebb beteg volt III. (35/234, 15%) vagy IV. stádiumú (1/234, 04%). Néhány (3/234, 1,3%) betegnél a WHO funkcionális beosztás nem volt ismert.

A betegek korábban nem kaptak specifikus PAH kezelést, és a vizsgálatban nem volt megengedett prosztaciklin, prosztaciklin-analógok és endotelin-receptor-antagonisták alkalmazása, továbbá nem adhattak a kezeléshez arginint, nitrátokat, alfa-blokkolókat és erős CYP450 3A4-gátlókat.

A vizsgálat elsődleges célja a 16 hetes krónikus *per os* szildenafil-kezelés hatásosságának értékelése volt gyermekgyógyászati betegeknél a terheléses kapacitás növelésének érdekében, melyet a Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) teszttel mértek azoknál a betegeknél, akik fejlettségükből adódóan képesek elvégezni ezt a tesztet (n=115). A másodlagos végpontba a haemodinamikai paraméterek és a tünetek értékelése, a WHO funkcionális beosztás, a háttérkezelés változása és az életminőség mérése tartozott.

A betegeket három szildenafil kezelési csoportba osztották (alacsony [10 mg], közepes [10-40 mg] vagy magas dózissal [20-80 mg] Revatio kezelési séma alapján, melyet naponta háromszor adtak), vagy placebót kaptak. A csoporton belül a ténylegesen alkalmazott dózisok a testtömegtől függtek (lásd 4.8 pont). A vizsgálat megkezdésekor szupportív gyógyszeres kezelést (antikoagulánsok, digoxin, kalciumcsatorna blokkolók, diuretikumok és/vagy oxigén) kapott betegek aránya hasonló volt a kombinált szildenafil- (47,7%) és placebo-csoportban (41,7%).

Az elsődleges végpont a vizsgálat megkezdésétől 16. hétig CPET-teszttel mért, a csúcs VO_2 -ben a kombinált dózissal csoportokban bekövetkezett, placebo-ra korrigált százalékos változás volt (lásd 2. táblázat). A 234 betegből 106-ot (45%) lehetett CPET-teszttel értékelni, ezek azok a 7 éves vagy annál idősebb betegek voltak, akik fejlettségükből adódóan képesek voltak a teszt elvégzésére. A < 7 éves betegek (szildenafil kombinált dózis = 47; placebo = 16) csak a másodlagos végpont szerinti értékelésre voltak alkalmasak. A vizsgálat megkezdésekor átlagos felhasznált oxigén (VO_2) csúcserőértékek összehasonlíthatóak voltak a szildenafil kezelési csoportok között (17,37-18,03 ml/ttkg/min), és kissé magasabbak voltak a placebo-csoportban (20,02 ml/ttkg/min). A fő elemzés (kombinált dózissal csoportok vs. placebo) eredményei nem voltak statisztikailag szignifikánsak (p = 0,056) (lásd 2. táblázat). A becsült különbség a közepes szildenafil-dózis és a placebo között 11,33% volt (95%-os CI: 1,72-20,94) (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A VO₂ csúcserőértékben bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított, placeboá korrigált %-os változás a hatóanyaggal kezelt csoportban

Kezelési csoport	Becsült különbség	95%-os konfidencia intervallum
Alacsony dózis (n = 24)	3,81	-6,11; 13,73
Közepes dózis (n = 26)	11,33	1,72; 20,94
Magas dózis (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Kombinált dózisú csoportok (n = 77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19; 15,60

n = 29 a placebocsoportban

A becslések kovariancia analízisen alapulnak a vizsgálat megkezdésekor mért VO₂, etiológia és testtömegcsoport variánsok alapján módosítva

Dózisfüggő javulást figyeltek meg a pulmonalis vascularis rezisztencia indexben (PVRI) és átlagos pulmonalis arteriális nyomásban (mean pulmonary arterial pressure – mPAP). A közepes dózisú szildenafil-csoport 18%-os (95%-os CI: 2%-32%), a magas dózisú szildenafil-csoport 27%-os (95%-os CI: 14%-39%) csökkenést mutatott a PVRI-ben a placebohoz képest, míg az alacsony dózisú szildenafil-csoportban nem mutatott jelentős eltérést a placebocsoportéhoz képest (2% különbség). A placeboval összehasonlítva a közepes dózisú szildenafil-csoport -3,5 Hgmm (95%-os CI: -8,9%; 1,9) változást jelzett az mPAP-értékben a kiinduláshoz képest, a magas dózisú pedig -7,3 Hgmm-t (95%-os CI: -12,4, -2,1), míg az alacsony dózisú csoport csak kis különbséget mutatott a placebohoz képest (1,6 Hgmm-es különbség). A cardialis index placebohoz viszonyított javulását figyelték meg mindhárom szildenafil-csoportban, az alacsony dóziscsoportban 10%-os, a közepes dóziscsoportban 4%-os, a magas dóziscsoportban pedig 15% javulás volt megfigyelhető.

A funkcionális beosztásban csak a magas dózisú szildenafil-csoportban lévő betegeknél volt megfigyelhető, a placebohoz viszonyított jelentős változás. Az esélyhányados a placebohoz hasonlítva az alacsony dózisú szildenafil-csoportban 0,6 (95%-os CI: 0,18; 2,01), a közepes dóziscsoportban 2,25 (95%-os CI: 0,75; 6,69), míg a magas dóziscsoportban 4,52 (95%-os CI: 1,56; 13,10) volt.

A hosszú távú kiterjesztés adatai

A rövid távú, placebokontrollos vizsgálatban kezelt 234 gyermekgyógyászati beteg közül 220 vett részt a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. Azokat a vizsgálati alanyokat, akik a rövid távú vizsgálat placebocsoportjában voltak, random módon állították át szildenafil-kezelésre; a ≤ 20 kg testtömegű betegeket a közepes vagy a magas dózisú csoportba léptették be (1:1 arányban), míg a > 20 kg testtömegű betegeket az alacsony, a közepes vagy a magas dózisú csoportba léptették be (1:1:1 arányban). A szildenafil-kezelésben részesülő összesen 229 vizsgálati alany közül 55 került az alacsony, 74 a közepes, 100 pedig a magas dózisú csoportba. A rövid távú és a hosszú távú vizsgálat alatt a teljes kezelési időtartam a kettős vak szakasz kezdetétől kezdve az egyes alanyoknál 3 és 3129 nap között volt. Szildenafil-kezelési csoportonként a szildenafil-kezelés időtartamának mediánértéke 1696 nap volt (kivéve azt az 5 vizsgálati alanyt, akik placebót kaptak a kettős vak szakaszban, és nem kaptak kezelést a hosszú távú vizsgálatban).

A túlélés Kaplan–Meier-féle becslése a 3. évben azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor a testtömege > 20 kg volt, az alacsony dóziscsoportban 94%, a közepes dóziscsoportban 93%, a magas dóziscsoportban pedig 85% volt. Azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor mért testtömege ≤ 20 kg volt, a túlélés becslése a közepes dóziscsoportban 94%, a magas dóziscsoportban 93% volt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A vizsgálat elvégzésének ideje alatt, összesen 42 halálesetet jelentettek, amelyek kezelés során vagy a túlélés kezelés utáni követése részeként kerültek bejelentésre. 37 haláleset azt megelőzően történt, hogy a dózis alacsonyabbra titrálásáról döntött volna az adatokat monitorozó tanács, a szildenafil-dózisemelés esetén megfigyelt aránytalan mortalitásra alapozva. A 37 haláleset a következő arányban

(%) fordult elő: 5/55 (9,1%) a szildenafilfil alacsony dózisban szedő betegcsoportban, 10/74 (13,5%) a szildenafilfil közepes dózisban szedő betegcsoportban és 22/100 (22%) a szildenafilfil magas dózisban szedő betegcsoportban. További 5 halálesetet jelentettek utólagosan. A halálesetek oka összefüggött a pulmonalis arteriás hypertóniával. Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a javasoltnál magasabb dózisokat nem szabad alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A VO_2 csúcsértéket a placebokontrollos vizsgálat megkezdését követő egy év múlva értékelték. Azok a szildenafilfilal kezelt betegek (59/114; 52%), akik fejlettségükből adódóan képesek voltak elvégezni a CPET-tesztet, nem mutattak a VO_2 csúcsértékben bekövetkező, a szildenafilfil-kezelés megkezdéséhez viszonyított semmiféle csökkenést. Hasonlóan, a szildenafilfil kapó 229 betegből 191-nek (83%) az egy éves felmérés szerint nem változott vagy javult a WHO szerinti funkcionális beosztása.

Perzisztáló pulmonalis hypertonia újszülötteknél

59 újszülött részvételével randomizált, kettős vak, kétkaros, párhuzamos csoportos, placebokontrollos vizsgálatot végeztek; az újszülöttek perzisztens pulmonalis hypertóniával (PPHN) vagy hypoxiás légzéselégtelenséggel (HRF) és PPHN kockázatával rendelkeztek > 15 és < 60 közötti oxigenizációs index (OI) mellett. Az elsődleges célkitűzés az iv. szildenafilfil hatásosságának és biztonságosságának felmérése volt inhalációs nitrogén-monoxid (iNO) mellett alkalmazva, az önmagában alkalmazott iNO-val összehasonlítva.

Az együttes elsődleges végpontok a kezelési sikertelenség aránya, ami a PPHN-t célzó további kezelés szükségességét, az extrakorporális membránoxigenizáció (ECMO) szükségességét vagy a vizsgálat alatti halált jelentette; valamint az iNO-kezelésen lévő időtartam voltak az iv. vizsgálati készítmény megkezdését követően azoknál a betegeknél, akiknél nem volt sikertelen a kezelés. A kezelési sikertelenség aránya statisztikailag nem különbözött a két kezelési csoport között (27,6% az iNO + iv. szildenafilfil-, illetve 20,0% az iNO + placebocsoportban). A nem sikertelenül kezelt betegeknél az iNO-kezelés átlagos időtartama az iv. vizsgálati készítmény adásának megkezdésétől kezdve azonos volt a két kezelési csoportban, körülbelül 4,1 nap volt.

Kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket és súlyos nemkívánatos eseményeket az iNO + iv. szildenafilfil-csoportban 22 (75,9%) és 7 (24,1%), illetve az iNO + placebocsoportban 19 (63,3%) és 2 (6,7%) alanyánál jelentettek. A leggyakrabban jelentett, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események a hypotensio (8 [27,6%] alanyánál), hypokalaemia (7 [24,1%] alanyánál), anaemia és gyógyszermegvonási szindróma (egyenként 4 [13,8%] alanyánál) és bradycardia (3 [10,3%] alanyánál) voltak az iNO + iv. szildenafilfil-csoportban, illetve pneumothorax (4 [13,3%] alanyánál), anaemia, oedema, hyperbilirubinaemia, emelkedett C-reaktív protein és hypotensio (egyenként 3 [10,0%] alanyánál) voltak az iNO + placebocsoportban (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szildenafilfil gyorsan felszívódik. A gyógyszert éhgyomorra, szájon át adva 30-120 percen (közéérték: 60 perc) belül kialakul a maximális plazmaszint. Az abszolút orális biohasznosulás átlagértéke 41% (25-63%). A szildenafilfil napi háromszori orális adását követően a 20-40 mg-os dózistartományban dózisfüggően változik az AUC és C_{max} értéke. Napi háromszor 80 mg orális alkalmazását követően a szildenafilfil plazmaszintjének a dózisfüggőnél nagyobb növekedését figyelték meg. Pulmonalis arteriás hypertóniás betegeknél az orális biohasznosulás a szildenafilfil esetében 80 mg napi háromszori adásakor átlagosan 43 %-kal (90%-os CI: 27%-60%) magasabb volt az alacsonyabb dózisokkal összehasonlítva.

A szildenafilfil étkezés közben bevéve csökken a felszívódás üteme; átlagosan 60 perccel nő a t_{max} és átlagosan 29%-kal csökken a C_{max} értéke, azonban a mértéke nem változott jelentősen (AUC 11%-kal csökkent).

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a szildenafil átlagos eloszlási térfogata (V_{ss}) 105 liter, amely szöveti eloszlásra utal. A szildenafil átlagos maximális össz-plazmakoncentrációja dinamikus egyensúlyi állapotban, 3×20 mg-os adag szájon át történő adását követően kb. 113 ng/ml. A szildenafilnak és vérben keringő legjelentősebb, N-dezmetil metabolitjának mintegy 96%-a kötődik plazmafehérjéhez. A fehérjekötődés mértéke független a gyógyszer összkoncentrációjától.

Biotranszformáció

A szildenafilt elsősorban a máj mikroszomális enzimrendszerének CYP3A4- (fő út), kisebb mértékben a CYP2C9 (mellék út) izoenzimei metabolizálják. A szildenafil legjelentősebb keringő metabolitja N-demetilációval keletkezik. Ezen metabolit foszfodiesteráz-szelektivitási profilja hasonló a szildenafiléhoz, a PDE5-höz való in vitro affinitása pedig annak kb. 50%-a. Az N-dezmetil metabolit tovább bomlik, terminális felezési ideje kb. 4 óra. Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél az N-dezmetil metabolit plazmakoncentrációja napi 3×20 mg-os dózisban történő adagolás esetén a szildenafilénak mintegy 72%-a (ami azt jelenti, hogy ez a felelős a szildenafil farmakológiai hatásának 36%-áért). A hatékonyságra gyakorolt következményes hatása ismeretlen.

Elimináció

A szildenafil teljes-test clearance-e 41 liter/óra; amely 3-5 órás terminális felezési időnek felel meg. A szájon át vagy intravénásan adott szildenafil metabolitok alakjában, elsősorban a széklettel (az orálisan alkalmazott dózis kb. 80%-a), kisebb mértékben (az orálisan alkalmazott dózis kb. 13%-a) a vizelettel ürül.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

Idősek

Idős (65 éves vagy idősebb), egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok során a szildenafil clearance-ének csökkenését észlelték, mely a szildenafil és annak aktív N-dezmetil metabolitja plazmakoncentrációinak kb. 90%-os emelkedését okozta a fiatal (18-45 éves) egészséges önkéntesekben mértékéhez képest. A plazmafehérje kötődés korral összefüggő különbségei miatt a szabad szildenafil koncentráció következményes emelkedése kb. 40% volt.

Vesekárosodás

Enyhe, ill. közepesen súlyos (kreatinin-clearance 30-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő önkénteseken végzett vizsgálatok során az egyszeri, 50 mg-os adagban, orálisan alkalmazott szildenafil farmakokinetikai jellemzői nem módosultak. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) szenvedő önkénteseknél csökkent a szildenafil clearance értéke, mely a hasonló korú, nem vesebeteg önkéntesekhez képest átlagosan 100%-kal és 88%-kal nagyobb koncentráció-idő görbe alatti területet (AUC), ill. C_{max} értéket eredményezett. Ráadásul az N-dezmetil metabolit AUC és C_{max} értékei jelentősen, 200%, illetve 79%-kal emelkedtek súlyos veseelégtelenségben, összehasonlítva normális vesefunkciójú önkéntesekkel.

Májkárosodás

Enyhe-, ill. középsúlyos májcirrhosisban (Child-Pugh A és B stádium) szenvedő önkénteseken a szildenafil clearance csökkenését észlelték, ennek következtében a hasonló korú, nem májbeteg önkéntesekhez képest nőtt (85%-kal) a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC), ill. a C_{max} értéke (47%-kal). Továbbá az N-dezmetil metabolit AUC és C_{max} értékei jelentősen növekedtek, 154%-kal ill. 87%-kal cirrhosisos betegeknél összehasonlítva egészséges májműködésű egyénnel. Súlyosan károsodott májfunkciójú betegek esetében a szildenafil farmakokinetikai jellemzőit nem tanulmányozták.

Populációs farmakokinetikai tulajdonságok

Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a vizsgált, naponta háromszor 20-80 mg-os dózistartományban az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk 20-50%-kal magasabbak voltak, mint az egészséges önkéntesek esetén. A C_{min} kétszerese volt az egészséges önkénteseknél mért értéknek. Mindkét eredmény arra utal, hogy pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek

esetében alacsonyabb a szildenafil clearance és/vagy magasabb az orális biohasznosulás, mint egészséges önkénteseknél.

Gyermekek és serdülők

A gyermekgyógyászati vizsgálatokba bevont betegek farmakokinetikai profiljának elemzése azt mutatta, hogy gyermekeknél a testtömeg jó előrejelzője a gyógyszer-expozíciónak. A sildenafil plazmakoncentrációs felezési idejét 4,2-4,4 órára becsülték 10–70 kg testtömeg esetén, és nem mutatott semmilyen klinikailag releváns eltérést. A C_{max} -értéket egyszeri *per os* adagolt 20 mg-os sildenafil-dózis után 70 kg testtömegű betegeknél 49 ng/ml-re, 20 kg testtömegű betegeknél 104 ng/ml-re és 10 kg testtömegű betegeknél 165 ng/ml-re becsülték. A C_{max} -értéket egyszeri *per os* adagolt 10 mg-os sildenafil-dózis után 70 kg testtömegű betegeknél 24 ng/ml-re, 20 kg testtömegű betegeknél 53 ng/ml-re és 85 kg testtömegű betegeknél 165 ng/ml-re becsülték. A t_{max} -értéket körülbelül 1 órára becsülték, és csaknem független volt a testtömegtől.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Pre- és postnatalisan 60 mg/kg szildenafilnal kezelt patkány utódokban az első napon csökkent születési számot és csökkent születési súlyt, valamint csökkent 4 napos túlélést figyeltek meg a várható napi háromszori 20 mg sildenafil humán adagjainak kb. 50-szeresénél. A nem klinikai vizsgálatokban megfigyelt hatások a legmagasabb humán klinikai adagokhoz képest kellően magas dózisoknál jelentkeztek, ami miatt ezek a hatások a klinikai gyakorlatban csak kis mértékben relevánsak.

Állatoknál klinikailag releváns expozícióknál nem voltak olyan mellékhatások, melyeket ne tapasztaltak volna klinikai vizsgálatokban, és amelyek a klinikai alkalmazás során valószínűsíthetően relevanciával bírnának.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz
Kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes)
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Hipromellóz
Titán-dioxid (E 171)
Laktóz-monohidrát
Glicerín-triacetát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

90 tabletta PVC/Alumínium buboréksomagolásban.

90 tabletta dobozban.

90 x 1 tabletta PVC/Alumínium egyadagos perforált buboréksomagolásban.

300 tabletta PVC/Alumínium buboréksomagolásban.

300 tabletta dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény használatával kapcsolatos óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. szeptember 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revatio 0,8 mg/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,8 mg szildenafil tartalmaz (citrát formájában) milliliterenként. 12,5 ml oldat (10 mg szildenafil, citrát formájában) 20 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Revatio oldatos injekció olyan pulmonalis arteriás hypertóniás felnőtt (18 éves vagy annál idősebb) betegek kezelésére szolgál, akik jelenleg orális Revatio-kezelésben részesülnek és átmenetileg nem képesek *per os* szedni a Revatio-t, de klinikai és hemodinamikai állapotuk stabil.

A Revatio (*per os*) a WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonalis arteriás hypertóniás felnőtt betegek kezelésére javallt, a fizikai állóképesség növelése érdekében. Hatásosnak bizonyult primer pulmonalis hypertóniában és kötőszöveti betegséggel társult pulmonalis hypertóniában.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a pulmonalis arteriás hypertonia kezelésében gyakorlott szakorvos indíthatja és ellenőrizheti. A Revatio-kezelés ellenére bekövetkező klinikai kép rosszabbodása esetén alternatív kezelési lehetőségeket kell fontolóra venni.

A Revatio oldatos injekciót a *per os* alkalmazható Revatio helyettesítésére kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik már kaptak *per os* Revatio-t, és átmenetileg nem képesek *per os* szedni a Revatio-t.

Napi háromszor 12,5 ml-es (10 mg) dózisonál nagyobb dózisok biztonságossága és hatásossága nem bizonyított.

Adagolás

Felnőttek

Az ajánlott adag naponta háromszor 10 mg (12,5 ml), intravénás bólusz injekció formájában adva (lásd 6.6 pont).

A Revatio oldatos injekció 10 mg-os adagja a szildenafilnak és N-dezmetil metabolitjának várhatóan olyan expozícióját és farmakológiai hatásait biztosítja, mint ami a 20 mg-os *per os* dóziséhez hasonló.

Alkalmazás más gyógyszereket is szedő betegeknél

Általában, bármilyen adagmódosítás csak az előny/kockázat körütekintő mérlegelését követően hajtható végre. A dózis napi kétszer 10 mg-ra történő csökkentését kell fontolóra venni olyan betegeknél, akik CYP3A4-inhibitorokkal, például eritromicinnel vagy szakvinavirral egyidőben

szednek szildenafilfílt. Erősebb CYP3A4-inhibitorokkal, így a klaritromicinnel, telitromicinnel vagy nefazodonnal való együttes alkalmazáskor a napi adagot javasolt egyszer 10 mg-ra csökkenteni. A szildenafil együttes alkalmazását a leginkább potens CYP3A4-inhibitorokkal lásd a 4.3 pontban. A szildenafil dózisának módosítására lehet szükség CYP3A4-induktorokkal való együttes alkalmazáskor (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Idős korban az adag módosítása nem szükséges. A 6 perces járástávolságban lemért klinikai hatásosság idősebb betegeknél kisebb lehet.

Vesekárosodás

Károsodott vesefunkciójú betegek esetében, ideértve a súlyos vesekárosodást is (kreatinin-clearance <30 ml/min), az adag kezdeti módosítása nem szükséges. Egy körültekintő előny-kockázat mérlegelést követően az adag csökkentését napi kétszer 10 mg-ra csak akkor kell fontolóra venni, ha a kezelés nem jól tolerált.

Májkárosodás

Májkárosodás esetén az adag kezdeti módosítása (Child-Pugh A és B stádium) nem szükséges. Egy körültekintő előny-kockázat mérlegelést követően az adag csökkentését napi kétszer 10 mg-ra csak akkor kell fontolóra venni, ha a kezelés nem jól tolerált.

A Revatio ellenjavallt súlyos májkárosodás esetén (Child-Pugh C stádium) (lásd 4.3 pont).

Gyermekgyógyászati betegek

A Revatio oldatos injekció nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt. Az engedélyezett javallatokon kívül a szildenafil nem alkalmazható újszülöttkori perzisztáló pulmonalis hypertóniában szenvedő újszülötteknél, mert a kockázatok meghaladják az előnyöket (lásd 5.1 pont).

A kezelés megszakítása

Korlátozott számú adat arra utal, hogy az oralis Revatio-kezelés hirtelen megszakítása nem társul a pulmonalis arteriás hypertónia rebound rosszabbodásával. Azonban a gyógyszermegvonáskor fellépő hirtelen klinikai állapotrosszabbodás lehetséges kockázatának elkerülésére az adagok fokozatos csökkentését meg kell fontolni. A gyógyszermegvonási időszakban fokozott ellenőrzés javasolt.

Az alkalmazás módja

A Revatio oldatos injekciót intravénásan, bólusz injekció formájában kell beadni.

A beadásra vonatkozó útmutatót lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Vérnyomáscsökkentő hatásuk miatt nitrogén-monoxid-donor vegyületekkel (pl. amid-nitrit) vagy bármilyen gyógyszerformájú nitrátkészítménnyel történő együttadása ellenjavallt (lásd 5.1 pont).

PDE-5-gátlók (beleértve a szildenafilfílt is) együttes alkalmazása guanilát-cikláz stimulátorokkal (mint a riociguát) ellenjavallt, mivel ez potenciálisan symptomaticus hypotensióhoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Kombinációja a legerősebb CYP3A4-gátlószerekkel (pl. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (lásd 4.5. pont) ellenjavallt.

Azoknál a betegeknél, akik féloldali látásvesztését nem-arteritiszes elülső ischaemiás optikus neuropátia (NAION) okozta, függetlenül attól, hogy ez az esemény összefüggésben volt-e PDE-5-gátló korábbi szedésével vagy sem (lásd 4.4 pont).

A szildenafil biztonságosságát még nem tanulmányozták a következő betegcsoportokban, ezért alkalmazása ellenjavallt:

- súlyos májkárosodás,
- a közelmúltban bekövetkezett stroke vagy myocardialis infarctus,
- a terápia kezdetén fennálló súlyos hypotensio (vérnyomás < 90/50 Hgmm) esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Klinikailag vagy hemodinamikailag instabil betegeknel a szildenafil intravénás alkalmazására vonatkozó klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Alkalmazása ezért ezeknel a betegeknel nem ajánlott.

A Revatio hatásosságát súlyos pulmonalis arteriás hypertonia kezelésére (IV. funkcionális stádium) még nem állapították meg. A klinikai kép romlásakor a betegség súlyos stádiumának kezelésére javasolt terápia (pl. epoprosztenol) alkalmazása megfontolandó (lásd 4.2 pont).

A szildenafil előny/kockázat arányát a WHO funkcionális beosztása szerinti I. stádiumú pulmonalis arteriás hypertonia kezelésében nem állapították meg.

A szildenafil a pulmonalis hypertonia primer (idiopathiás) formájában, illetve kötőszöveti betegségekkel vagy veleszületett szívbetegséggel társult pulmonalis arteriás hypertoniával kapcsolatos formáiban vizsgálták (lásd 5.1 pont). A szildenafil alkalmazása a pulmonalis arteriás hypertonia egyéb formáiban nem javasolt.

Retinitis pigmentosa

A szildenafil-kezelés biztonságosságát nem vizsgálták olyan betegekben, akiknél a retina ismert örökletes degeneratív betegségei, mint például a retinitis pigmentosa áll fenn (ezen betegek kisebb hányadában a retinalis foszfodieszteráz működési zavarának genetikai okai vannak), ezért alkalmazása nem javallt.

Értágító hatás

Az orvosnak a szildenafil felírásakor alaposan meg kell fontolnia, hogy egyes alapbetegségek esetén, pl. alacsony vérnyomás, folyadékhiány, súlyos bal kamrai kiáramlási obstrukció, a vérnyomás autonom szabályozásának zavara (lásd 4.4 pont), a szildenafil enyhe-közepes értágító hatása hátrányosan befolyásolja-e a betegeket.

Cardiovascularis kockázati tényezők

Súlyos cardiovascularis eseményeket, beleértve a myocardialis infarctust, instabil anginát, hirtelen szívhalált, ventricularis arrhythmiát, cerebrovascularis vérzést, transiens ischaemiás attackot, hypertensiót és hypotensiót jelentettek a szildenafil bevitelével időbeni összefüggésben, a forgalomba kerülése óta eltelt időszakban, férfiaknál erectilis dysfunctióban alkalmazva. A betegek többségénél, de nem mindegyiknél meglévő cardiovascularis kockázati tényező állt fenn. Számos esemény szexuális aktus közben, vagy közvetlenül utána fordult elő, néhány esetben pedig röviddel a szildenafil bevétele után, a szexuális aktivitástól függetlenül. Nem lehet meghatározni, hogy ezek az események a fenti, vagy egyéb más faktorokkal közvetlen összefüggésben fordultak-e elő.

Priapismus

A szildenafil a hímvessző anatómiai rendellenességei (pl. angulatio, a corpus cavernosum fibrosisa vagy Peyronie-betegség) esetén, továbbá priapismusra hajlamosító kórképekben (pl. sarlósejtes anaemia, myeloma multiplex vagy leukaemia) csak óvatossággal alkalmazandó.

A szildenafilnal kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően tartós erekcióról és priapismusról számoltak be. Négy óránál hosszabb ideig tartó erekció esetén a betegnek azonnali orvosi segítséget kell kérnie. Ha a priapismust nem kezelik haladéktalanul, az a hímvessző szöveteinek károsodását és a potencia maradandó elvesztését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Vasooocclusiv krízis sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél

A szildenafil nem alkalmazható sarlósejtes anaemiához társuló pulmonalis hypertóniában szenvedő betegeknél. Egy klinikai vizsgálatban gyakrabban jelentettek hospitalizációt igénylő vasooocclusiv krízist a Revatio-t kapó betegeknél, mint a placebót kapóknál. Ez a vizsgálat idő előtti lezárásához vezetett.

Látással kapcsolatos események

Látászavarok eseteiről érkeztek spontán jelentések a szildenafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban. Egy ritka állapotnak, a nem-arteritiszes elülső ischaemiás optikus neuropátiának (NAION) az eseteiről érkeztek spontán és egy megfigyeléses vizsgálatból származó jelentések a szildenafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban (lásd 4.8 pont). Minden hirtelen fellépő látászavar esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell mérlegelni (lásd 4.3 pont).

Alfa-blokkolók

A szildenafilnak alfa-blokkolót szedő betegek körében történő alkalmazása fokozott körültekintéssel javasolt, mivel együttadásuk arra hajlamos betegeknél tünetekkel járó orthostaticus hypotensiohoz vezethet (lásd 4.5 pont). Az orthostaticus hypotensio kialakulás lehetőségének csökkentése érdekében a szildenafil terápia megkezdése előtt az alfa-blokkoló terápiaiban részesülő betegnek hemodinamikailag stabilnak kell lennie. A kezelőorvosnak tanácsot kell adnia a betegeknél arra vonatkozóan, hogy mit tegyenek orthostaticus hypotensio tünetei esetén.

Véralvadási zavarok

Humán thrombocytaon végzett kísérletek azt mutatják, hogy a szildenafil in vitro fokozza a nitroprusszid-nátrium thrombocyta aggregatio gátló hatását. Nem ismert, hogy vérzékenységben vagy aktív peptikus fekélyben szenvedőknél biztonságosan alkalmazható-e a szildenafil. Ezért ezeknek a betegeknél szildenafil csak az előny/kockázat körültekintő mérlegelése után adható.

K-vitamin-antagonisták

Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a szildenafil-kezelés kezdetekor fokozottan fennállhat a vérzés kockázata a már K-vitamin-antagonista kezelésben részesülőknél, különösképpen a kötőszöveti betegség következtében kialakult pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél.

Veno-occlusiv betegség

A pulmonalis veno-occlusiv betegséggel társult pulmonalis hypertonia szildenafil kezeléséről nincs adat. Azonban ezen betegeknél értágítók (főleg prosztaciklin) alkalmazásakor életveszélyes pulmonalis oedema eseteit jelentették. Következésképpen pulmonalis hypertóniás betegek szildenafil-kezelésekor a pulmonalis oedema jeleinek előfordulásakor társult veno-occlusiv betegségre gondolni kell.

A szildenafil alkalmazása bozentánnal

A szildenafil hatásosságát nem igazolták egyértelműen olyan betegek esetén, akik már bozentán terápiát kapnak (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Egyidejű alkalmazás más PDE5-inhibitorral

Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a szildenafil hatásosságát és biztonságosságát más PDE5-inhibitorokkal – beleértve a Viagra-t is - együtt alkalmazva nem vizsgálták, ezért együttes alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat egészséges felnőtt férfiakon, a szildenafil *per os* gyógyszerformájával végezték, ha nem, úgy az külön jelezésre kerül. Ezek az eredmények vonatkoznak más populációkra és alkalmazási módokra is.

Más gyógyszerek hatása az intravénásan alkalmazott szildenafilfilra

Egy farmakokinetikai modell előrejelzése alapján a CYP3A4-inhibitorokkal való gyógyszerkölcsonhatások várhatóan kisebb mértékben fordulnak elő, mint ahogy azt a szildenafil *per os* alkalmazását követően megfigyelték. Az interakciók mértéke a szildenafil intravénásan történő alkalmazásával várhatóan csökken, mivel a *per os* szildenafil interakcióit, vagy legalábbis ezek egy részét a first-pass metabolizmus hatásai okozzák.

Más gyógyszerek hatása a *per os* szildenafilfilra

In vitro vizsgálatok

A szildenafil metabolizmusa elsősorban a citokróm P450 (CYP) izoenzimek, a 3A4 (fő út) és a 2C9 (mellék út) közvetítésével történik. Ennek megfelelően, ezen izoenzimek működését gátló vegyületek csökkenthetik, induktoraik pedig fokozhatják a szildenafil clearance-ét. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 és 4.3 pont.

In vivo vizsgálatok

A *per os* szildenafil és az intravénásan alkalmazott epoprosztenol egyidőben történő alkalmazását vizsgálták (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A szildenafil hatásosságát és biztonságosságát a pulmonalis arteriás hypertonia kezelésére használt egyéb gyógyszerekkel (pl. ambriszentán, iloproszt) egyidőben történő alkalmazásakor kontrollós klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták. Ezért egyidejű alkalmazásuk esetén óvatosság ajánlott.

A szildenafil biztonságosságát és hatásosságát egyéb PDE5-gátlókkal egyidőben történő alkalmazása esetén pulmonalis arteriás hypertóniás betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.4 pont).

A pulmonalis arteriás hypertóniában végzett klinikai vizsgálatok során összegyűjtött adatok populációs farmakokinetikai elemzésével megállapították, hogy az egyidejűleg adott CYP3A4 szubsztrátok vagy az egyidejűleg adott CYP3A4 szubsztrát és béta-blokkoló kombinációk csökkentik a szildenafil eliminációját és/vagy fokozzák orális biohasznosulását. Ezek voltak az egyedüli tényezők, amelyek statisztikailag szignifikáns hatást gyakoroltak a *per os* szildenafil farmakokinetikai tulajdonságaira a pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek esetén. A szildenafil-expozíció a CYP3A4 szubsztrátot vagy CYP3A4 szubsztrát és béta-blokkoló kombinációt kapó betegeknél 43%-kal ill. 66%-kal volt magasabb, mint az ilyen típusú gyógyszereket nem szedőknél. A *per os* szildenafil-expozíció ötször magasabb volt a napi háromszor 80 mg-os, mint a napi háromszor 20 mg-os dózis esetén. Ez a koncentráció-tartomány lefedi a *per os* szildenafil-expozícióban megfigyelt növekedést, amit specifikusan a CYP3A4-gátlókkal (kivéve a legerősebb CYP3A4-gátlókkal, így a ketokonazzal, itraconazzal, ritonavirral) végzett gyógyszerkölcsonhatás vizsgálatok során észleltek.

A CYP3A4 induktora, úgy tűnik, számottevő hatást gyakorolnak a *per os* szildenafil farmakokinetikájára pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél, amit a CYP3A4 induktor bozentánnal végzett *in vivo* gyógyszerkölcsonhatás vizsgálat igazolt.

Egészséges önkéntesekben – a 6 napig, naponta kétszer 125 mg adagban alkalmazott bozentán (a CYP3A4, CYP2C9 közepesen erős enziminduktora és esetleg a CYP2C19-é is) és napi háromszor 80 mg adagban adott szildenafil együttes alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban), a szildenafil AUC-jének 63%-os csökkenését eredményezte.

Felnőtt, pulmonalis arteriás hypertóniában (továbbiakban: PAH) szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatokból – köztük egy, a bozentán stabil (napi kétszer 62,5–125 mg-os) dózisa mellett alkalmazott napi háromszori 20 mg orális szildenafil hatásosságát és biztonságosságát értékelő 12 hetes vizsgálatból – származó, a szildenafilra vonatkozó adatok populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy az egészséges önkénteseknél megfigyeltékhez hasonlóan a bozentánnal történő együttadáskor csökkent a szildenafil expozíciója (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A szildenafil hatásosságát szorosan kell ellenőrizni olyan betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A4 induktor-szereket szednek, mint karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, orbáncfű és rifampicin.

A HIV-proteázgátló ritonavir, amely nagyon erős P450 gátlószer, dinamikus egyensúlyi állapotban (500 mg naponta kétszer) történő együttadása *per os* szildenafilfillal (100 mg napi egyszer) 300%-os (4-szeres) szildenafil C_{max} -emelkedést, valamint a szildenafil plazma AUC értékének 1000%-os (11-szeres) növekedését idézte elő. A szildenafil plazmaszintje 24 óra múlva még mindig kb. 200 ng/ml volt, szemben a szildenafil önmagában történő alkalmazásakor tapasztalható kb. 5 ng/ml-rel. Ez összhangban van a ritonavirnek a P450 szubsztrátok széles körében kimutatott jelentős hatásával. Ezen farmakokinetikai eredmények alapján a szildenafil együttadása ritonavirral ellenjavallt pulmonalis arteriás betegek esetében (lásd 4.3 pont).

A HIV-proteáz gátló szakvinavir, mely a CYP3A4 inhibitora, dinamikus egyensúlyi állapotban (1200 mg naponta háromszor) történő együttadása *per os* szildenafilfillal (100 mg naponta egyszer) 140%-os szildenafil C_{max} -emelkedést, valamint a szildenafil AUC értékének 210%-os növekedését idézte elő. A szildenafil nem volt hatással a szakvinavir farmakokinetikájára. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 pont.

Ha egyszeri 100 mg-os szildenafil adagot alkalmaztak eritromicin, egy közepesen erős CYP3A4-gátló (5 napon keresztül tartó, naponta kétszer 500 mg-os) dinamikus egyensúlyi állapotban való adásakor 182%-os emelkedést észleltek a szisztémás szildenafil-expozícióban (AUC). Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 pont. Egészséges férfi önkéntesekben nem volt jele, hogy az azitromicin (500 mg-os napi adag három napon át) hatással lett volna a szildenafil és keringő metabolitjának AUC, C_{max} , t_{max} értékeire, az eliminációs sebességi állandóra vagy a szildenafil és fő keringő metabolitjának következményes felezési idejére. Nincs szükség az adagolás módosítására. Egészséges önkéntesekben a citokróm P450 gátló és a nem specifikus CYP3A4-gátló cimetidin (800 mg) 50 mg szildenafilfillal történő együttadása a plazma-szildenafil koncentráció 56%-os növekedését okozta. Nincs szükség az adagolás módosítására.

A legerősebb CYP3A4-gátlószerek esetében, mint a ketokonazol és az itraconazol, a ritonavirhoz hasonló hatás várható (lásd 4.3. pont). CYP3A4-gátlók, mint a klaritromicin, telitromicin és nefazodon hatása várhatóan a ritonavir és a CYP3A4-gátlószerek, mint a szakvinavir/eritromicin hatása között van; az expozíció hétszeres növekedése feltételezett. Tehát a CYP3A4-gátlók alkalmazásakor javasolt az adagot módosítani (lásd 4.2. pont).

A *per os* szildenafilt kapó pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek kapcsán végzett populációs farmakokinetikai elemzés szerint a béta-blokkolók együttadása CYP3A4 szubsztrátokkal a szildenafil expozíciójának további emelkedését okozhatja, összehasonlítva a CYP3A4 szubsztrátok egyedüli alkalmazásával.

A grépfrútlé, mivel gyenge inhibitora a bélfalban zajló CYP3A4 metabolizmusnak, mérsékelten megemelheti a *per os* szildenafil plazmaszintjét. Nincs szükség az adagolás módosítására, de a szildenafil és a grépfrútlé egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Antacidumok (magnézium-hidroxid/alumínium-hidroxid) egyszeri adagja nem befolyásolta a szildenafil orális biohasznosulását.

Orális fogamzásgátlókkal való együttadása (30 µg etinilösztradiol és 150 µg levonorgesztrel) a szildenafil orális farmakokinetikáját nem befolyásolta.

A nikorandil egy káliumcsatorna-aktiváló és egy nitrát hibridje. Nitrát összetevője miatt súlyos gyógyszerkölcsönhatásba léphet a szildenafilfillal (lásd 4.3 pont).

A per os szildenafil hatása más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok

A szildenafil kis mértékben gátolja a citokróm P450 enzimrendszer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 izoenzimeinek aktivitását ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Nincs adat a szildenafil és a nem specifikus foszfodieszterázgátlók (pl. teofillin, dipiridamol) közötti gyógyszerkölcsönhatásokról.

In vivo vizsgálatok

Nem mutatkozott jelentős interakció a CYP2C9 által metabolizált tolbutamid (250 mg), illetve warfarin (40 mg) per os szildenafillal (50 mg) történő együttadásakor.

A per os adott szildenafilnak nincs jelentős hatása az atorvasztatin expozíciójára (AUC 11%-os növekedése), ami azt sugallja, hogy a szildenafilnak nincs klinikailag releváns hatása a CYP3A4-re.

Szildenafil (100 mg egyszeri per os adag) és acenokumarol között nem figyeltek meg interakciót.

A per os szildenafil (50 mg) nem fokozta az acetilszalicilsav (150 mg) által okozott vérzési idő megnyúlást.

Legfeljebb 80 mg/dl átlagos véralkoholszint mellett egészséges önkéntesekben a per os szildenafil (50 mg) nem fokozta az alkohol vérnyomáscsökkentő hatását.

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban a per os adott szildenafil dinamikus egyensúlyi állapotban (80 mg naponta háromszor) a bozentán AUC értékét 50%-kal növelte (125 mg naponta kétszer). Napi kétszer 62,5–125 mg dózisú bozentán-háttérterápián lévő felnőtt PAH-betegekkel végzett vizsgálatból származó adatok populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy amikor a bozentánt dinamikus egyensúlyi állapotú (naponta háromszor 20 mg) szildenafillal egyidejűleg alkalmazták, a bozentán AUC-értéke kisebb mértékben nőtt (20% (95%-os CI: 9,8 – 30,8)), mint amikor egészséges önkénteseknél naponta háromszor 80 mg szildenafillal alkalmazták együtt (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Egy specifikus interakciós vizsgálatban, mely során magasvérnyomás-bebetegben szenvedő betegeknek szildenafil (100 mg) adtak per os amlodipinnel együtt, további 8 Hgmm-es átlagos systolés vérnyomáscsökkenést mértek fekvő helyzetben. Az ennek megfelelő átlagos diastolés vérnyomáscsökkenés 7 Hgmm volt fekvő helyzetben. Ez az elért további vérnyomáscsökkenés hasonló nagyságrendű volt, mint az egészséges önkéntesekben észlelt vérnyomáscsökkenés, ha a szildenafil önmagában alkalmazták.

Három specifikus gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás-vizsgálatban alfa-blokkoló doxazosint (4 mg és 8 mg) és szildenafil (25 mg, 50 mg vagy 100 mg) adtak per os egyidejűleg benignus prostata hyperplasiában (BPH) szenvedő, doxazosin terápiára beállított betegeknek. Ezekben a vizsgálati populációkban a fekvő helyzetben mért systolés és diastolés vérnyomás további 7/7 Hgmm, 9/5 Hgmm ill. 8/4 Hgmm-os átlagos csökkenését, az álló helyzetben mért vérnyomás további 6/6 Hgmm, 11/4 Hgmm ill. 4/5 Hgmm-os átlagos csökkenését figyelték meg. Amikor doxazosin terápiára beállított betegeknek adtak egyidejűleg doxazosint és szildenafil, tünetekkel járó orthostaticus hypotensio előfordulását nem gyakran jelentették. Ezek a jelentések beszámoltak szédülésről, szédülékenységről, syncopéről azonban nem. A szildenafilnak alfa-blokkolókat szedő betegek körében történő alkalmazásakor arra hajlamos betegben symptomaticus hypotensio jelentkezhet (lásd 4.4 pont).

A szildenafilnak (100 mg egyszeri per os adagja) nem volt hatása a szakvinavir -CYP3A4 szubsztrát/inhibitor, HIV-proteáz gátló - dinamikus egyensúlyi farmakokinetikájára.

A nitrogén-monoxid/cGMP anyagcsereútra kifejtett ismert hatásaival összhangban (lásd 5.1 pont) a szildenafilről kimutatták, hogy fokozza a nitrátkészítmények vérnyomáscsökkentő hatását, ezért együttadása nitrogén-monoxid-képző vegyületekkel vagy bármely gyógyszerformájú nitrátkészítményekkel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Riociguát

A preklinikai vizsgálatok additív szisztémás vérnyomáscsökkentő hatást igazoltak PDE5 inhibitorok és riociguát kombinációja esetén. A klinikai vizsgálatok során a riociguát fokozta a PDE5 inhibitorok vérnyomáscsökkentő hatását. Az együttes alkalmazás esetében nem észleltek kedvező klinikai hatást a vizsgált populációban. Riociguát együttes adása PDE5 inhibitorokkal (beleértve a szildenafil is) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A *per os* szildenafilnek nem volt klinikailag szignifikáns hatása az orális fogamzásgátlók plazmaszintjére (30 µg etinilösztradiol és 150 µg levonorgesztrel).

Beállított szakubitril/valzartán-kezelést kapó hypertóniás betegek esetében egyszeri adag szildenafil alkalmazása lényegesen nagyobb vérnyomáscsökkenéssel járt, mint a szakubitril/valzartán önmagában történő adása esetén. Ezért elővigyázatosság szükséges, amikor a szakubitril/valzartán-nal kezelt betegeknél szildenafil adását kezdik.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők és fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Mivel nem állnak rendelkezésre adatok a Revatio terhes nőkre gyakorolt hatásáról, ezért a Revatio nem javasolt fogamzóképes korú nőknek, hacsak nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszert.

Terhesség

A szildenafil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a terhesség, embrionális/magzati fejlődés tekintetében. Állatkísérletek során toxicitást igazoltak a születés utáni fejlődésre vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

Adatok hiányában a Revatio terhesség idején csak akkor alkalmazható, ha elengedhetetlenül szükséges.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatok adatai szoptató nők esetében. Egyetlen szoptató nőtől származó adatok szerint a szildenafil és aktív metabolitja, az N-dezmetil-szildenafil nagyon alacsony mértékben kiválasztódik az anyatejbe. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok nemkívánatos eseményekről a szoptatott csecsemőknél, de az elfogyasztott mennyiség alapján nem várható nemkívánatos események. A felírónak gondosan fel kell mérnie az anya klinikai szildenafilszükségletét, valamint a szoptatott csecsemőre vonatkozó esetleges nemkívánatos hatásokat.

Termékenység

A hagyományos vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a Revatio nem jelent különleges veszélyt az emberre termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revatio közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Mivel a szildenafil-vizsgálatok során szédülésről és látászavarról is beszámoltak, vezetés, illetve gépek kezelése előtt a betegnek tisztában kell lennie azzal, hogy hogyan befolyásolhatja képességeit a Revatio.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Revatio intravénásan történő alkalmazásakor előforduló mellékhatások hasonlóak a Revatio *per os* alkalmazásával járókhoz. Mivel a Revatio intravénás alkalmazásával kapcsolatos adatok korlátozottak, és a farmakokinetikai modellek alapján a 20 mg *per os* és a 10 mg intravénás gyógyszerformák alkalmazásakor hasonló plazma-expozíció várható, az intravénás Revatio biztonságossági adatai az orális Revatio adataival támaszthatók alá.

Intravénás alkalmazás

A Revatio oldatos injekció 10 mg-os adagja a szildenafilnak és N-dezmetil metabolitjának várhatóan olyan expozícióját és egyesített farmakológiai hatásait biztosítja, mint ami a 20 mg-os *per os* dóziséhez hasonló.

Az A1481262 vizsgálat olyan egycentrumú, nyílt vizsgálat volt, amelyben az egyszeri dózisé (10 mg), intravénás bólusz injekció formájában adott szildenafil biztonságosságát, tolerabilitását és farmakokinetikáját olyan pulmonalis arteriális hypertóniás (PAH) betegeknél vizsgálták, akik korábban már szedték a szildenafil-t, és az állapotuk a naponta háromszor, *per os* adott Revatio 20 mg filmtablettával stabilizálódott.

Összesen 10 pulmonalis arteriális hypertóniás beteg került bevonásra és ugyanennyien fejezték be a vizsgálatot. A systolés és diastolés vérnyomásban bekövetkezett átlagos poszturális változás csak kismértékű (< 10 Hgmm) volt, és két óra elteltével visszatért a kiindulási értékre. Ezeket a változásokat nem kísérték hypotensiós tünetek. A pulzusszámban bekövetkezett átlagos változások nem voltak klinikailag jelentősek. Két beteg összesen három mellékhatást tapasztalt (kipirulás, flatulencia és hőhullám). Egy súlyos mellékhatás fordult elő egy súlyos ischemiás cardiomiopathiában szenvedő betegnél, akinél kamrafibrillációt észleltek, ami a vizsgálati gyógyszer alkalmazását követő hatodik napon a beteg halálához vezetett. Megállapították, hogy ez nem volt összefüggésben a vizsgálati gyógyszerrel.

Szájon át történő alkalmazás

A pivotális, placebokontrollos, pulmonalis arteriális hypertóniában Revatio-val végzett vizsgálatban összesen 207 beteget randomizáltak és kezeltek napi háromszor 20 mg, 40 mg vagy 80 mg dózisé *per os* Revatio-val, míg 70 beteget randomizáltak placebo-ra. A kezelés időtartama 12 hét volt. A kezelés felfüggesztésének teljes gyakorisága a napi háromszor 20 mg szildenafil-filmmel kezelt betegeknél 2,9%, a napi háromszor 40 mg-mal kezelt betegeknél 3,0%, a napi háromszor 80 mg-mal kezelt betegeknél 8,5% volt a placebo esetében tapasztalt 2,9%-hoz képest. A pivotális vizsgálatban kezelt 277 beteg közül 259 a vizsgálat egy hosszú távú kiterjesztésében is résztvett. Napi háromszor 80 mg-ig terjedő dózist (a napi háromszor 20 mg-os ajánlott dózis négyszeresét) alkalmaztak, és 3 év után a vizsgálatban kezelt 187 beteg 87%-a kapott napi háromszor 80 mg Revatio-t.

Egy placebokontrollos vizsgálatban, amelyben a Revatio-t intravénás epoprosztenol mellett kiegészítésként adták pulmonalis arteriális hypertóniára, összesen 134 beteget kezeltek *per os* Revatio-val (előre rögzített titrálás szerint, napi háromszor 20 mg-ról kezdve, majd a tolerabilitás függvényében napi háromszor 40 mg-ra illetve 80 mg-ra emelve) és epoprosztenollal, illetve 131 beteget placebóval és epoprosztenollal. A kezelés időtartama 16 hét volt. A szildenafil-filmmel/epoprosztenollal kezelt betegeknél a nemkívánatos hatások miatti kezelés felfüggesztésének teljes gyakorisága 5,2% volt, szemben a placebóval/epoprosztenollal kezelt betegeknél megfigyelt 10,7%-kal. Újjonnan jelentett nemkívánatos hatások, melyek gyakrabban

fordultak elő a szildenafil/epoprosztenol csoportban, ocularis hyperaemia, homályos látás, orrdugulás, éjszakai izzadás, hátfájás és szájszárazság voltak. Az ismert mellékhatásokat, mint a fejfájás, kipirulás, végtagfájdalom és oedema nagyobb gyakorisággal jegyezték fel a szildenafil/epoprosztenollal kezelt, mint a placebóval/epoprosztenollal kezelt betegeknél. Az eredeti vizsgálatot befejező betegek közül 242 vett részt a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. Napi háromszor 80 mg-ig terjedő dózist alkalmaztak, és 3 év után a vizsgálatban kezelt 133 beteg 68%-a kapott napi háromszor 80 mg Revatio-t.

A két placebokontrollos, *per os* Revatio-val végzett vizsgálatban a nemkívánatos események általában enyhe-közepes súlyosságúak voltak. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások, melyek Revatio-kezelésnél előfordultak (legalább 10%-ban) a placebóhoz képest a fejfájás, kipirulás, dyspepsia, hasmenés és a végtagfájdalom voltak.

A szildenafil különböző dózisainak hatását értékelő vizsgálatban a szildenafil napi háromszor 20 mg (ajánlott dózis) és a szildenafil napi háromszor 80 mg-os (az ajánlott dózis négyszerese) dózisainak biztonsági adatai összhangban voltak a szildenafil korábbi felnőttkorban végzett PAH-vizsgálatokban megállapított biztonsági profiljával.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azok a nemkívánatos hatások, amelyek a Revatio-t szedők >1%-ánál fordultak elő és gyakoribbak voltak (>1% különbség) Revatio-kezelés mellett a pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek körében, napi háromszor 20, 40 vagy 80 mg-os *per os* adaggal végzett pivotális vizsgálatban, illetve két placebo-kontrollos vizsgálat kombinált Revatio adataiban, az 1. táblázatban szervrendszerek és gyakorisági csoportok szerint felsorolva találhatók (nagyon gyakori $\geq 1/10$, gyakori $\geq 1/100$, $<1/100$, nem gyakori $\geq 1/1000$, $\leq 1/1000$ és nem ismert [a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg]). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A forgalomba hozatal utáni jelentések dőlt betűvel szerepelnek.

1. táblázat: A szildenafil PAH-betegek körében végzett placebokontrollos vizsgálataiban, illetve a forgalomba hozatal után feltárt mellékhatások felnőtteknél

MedDRA (14.0 verzió) szervrendszeri kategória	Nemkívánatos hatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések Gyakori	cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rhinitis, gastroenteritis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Gyakori	anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Gyakori	folyadék-visszatartás
Pszichiátriai kórképek Gyakori	álmatlanság, szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori Gyakori	fejfájás migrén, tremor, paraesthesia, égő érzés, hypaesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori	retina vérzés, látásromlás, homályos látás, photophobia, diplopia, chromatopsia, cyanopsia, szem irritáció, ocularis hyperaemia
Nem gyakori	csökkent látásélesség, diplopia, szokatlan érzés a szemben

MedDRA (14.0 verzió) szervrendszeri kategória	Nemkívánatos hatás
Nem ismert	<i>nem-arteritiszes elülső ischaemiás opticus neuropatia (NAION)*, retinális érelzáródás*, látótérkiesés *</i>
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	vertigo
Nem ismert	<i>hirtelen hallásvesztés</i>
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	kipirulás
Nem ismert	<i>hypotensio</i>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	epistaxis, köhögés, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, dyspepsia
Gyakori	gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség, aranyér, haspuffadás, szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	hajhullás, erythema, éjszakai izzadás
Nem ismert	<i>kiütés</i>
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	végtagfájdalom
Gyakori	Myalgia, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	haematuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	pénisz haemorrhagia, haematospermia, gynaecomastia
Nem ismert	<i>priapismus, fokozott erectio</i>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	láz

*Ezeket a nemkívánatos eseményeket/mellékhatásokat olyan férfi betegeknél jelentették, akik erectilis dysfunctiójuk kezelésére szildenafilfil szedtek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Önkéntesen végzett vizsgálatok során, legfeljebb 800 mg-os egyszeri, *per os* adagok alkalmazását követően az alacsonyabb dózisszinteken már észleltekhez hasonló nemkívánatos hatások jelentkeztek, azonban gyakoriságuk és súlyosságuk fokozódott. 200 mg-os egyszeri *per os* adagok mellett a nemkívánatos hatások (fejfájás, kipirulás, szédülés, dyspepsia, orrdugulás és látászavar) előfordulási gyakorisága növekedett.

Túladagolás esetén a szükségletnek megfelelő, szokásos tüneti kezelést kell alkalmazni. Hemodialízis várhatóan nem gyorsítja meg a szer kiürülését, mivel a szildenafilfil nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, és nem ürül a vizelettel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Urológiai készítmények, az erectilis dysfunctio kezelésére használt szerek, ATC kód: G04BE03

Hatásmechanizmus

A szildenafil erős és szelektív inhibitora a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) specifikus 5-ös típusú foszfodiészteráznak (PDE5), ahol az, a cGMP lebontásáért felelős. Ez az enzim a penis corpus cavernosumon kívül a tüdő érrendszerében is jelen van. Ezért a szildenafil a pulmonalis erek simaizomsejtjeiben emeli a cGMP-szintet, ami azok relaxációjához vezet. A pulmonalis arteriás hypertóniás betegeknél ez a pulmonalis erek vasodilatációjához, és kisebb mértékben a szisztémás erek vasodilatációjához vezet.

Farmakodinámiás hatások

In vitro vizsgálatok során megállapították, hogy a szildenafil szelektíven kötődik a PDE5-höz. Jóval erősebben kötődik a PDE5-höz, mint más ismert foszfodiészterázokhoz. Szelektivitása tízszer akkora, mint a PDE6-hoz, ami a retina fototransduktíós anyagcsereútjában vesz részt. 80-szor szelektívebben kötődik, mint a PDE1-hez, ill. több mint 700-szor szelektívebben, mint a PDE2, -3, -4, -7, -8, -9, -10 és -11 izoenzimekhez. Kiemelendő, hogy a szildenafil 4000-szer szelektívebben kötődik a PDE5-höz, mint a szívizomzat kontraktilitásának szabályozásában részt vevő cAMP-specifikus PDE3-hoz.

A szildenafil a szisztémás vérnyomás enyhe és átmeneti csökkenését idézi elő, ami az esetek többségében klinikai hatásban nem nyilvánul meg. Napi háromszor 80 mg tartós, *per os* adagolását követően szisztémás hypertóniában szenvedő betegeknél a mért systolés és diastolés vérnyomásban bekövetkezett átlagos csökkenés 9,4 Hgmm, illetve 9,1 Hgmm volt a kiindulási értékhez képest. Naponta háromszor 80 mg tartós, *per os* adagolását követően pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a vérnyomás kisebb mértékű csökkenését figyelték meg (mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás csökkenése 2 Hgmm volt). A javasolt naponta háromszor 20 mg-os *per os* adagnál sem a systolés, sem a diastolés vérnyomásértékekben nem volt észlelhető csökkenés.

Egészséges önkénteseknél a 100 mg-ig emelt, egyszeri *per os* dózisú szildenafil nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az EKG-ra. Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél napi háromszor 80 mg tartós adagolását követően nem számoltak be klinikailag jelentős EKG-elváltozásról.

Súlyos koszorúér-betegségben (coronary artery disease, CAD) szenvedő 14 beteg esetén (akiknél legalább egy coronaria több mint 70%-os stenosisa állt fenn) a szildenafil egyszeri 100 mg-os dózisa hemodinamikai hatásának vizsgálata során az átlagos nyugalmi systolés és diastolés vérnyomás az alapértékhez képest 7%-kal, illetve 6%-kal csökkent. Az átlagos pulmonalis systolés vérnyomás 9%-kal csökkent. A szildenafil perctérfogatot befolyásoló hatást nem mutatott, és nem károsította a sztenotizált koszorúerekben a vérátáramlást.

A 100 mg-os egyszeri dózis adását követően 1 óra múlva ritkán a szín-megkülönböztetés (kék/zöld színlátás) kismértékű és átmeneti zavarát mutatták ki Farnsworth-Munsell 100 színárnyalat teszttel; 2 órával a gyógyszeradag bevételét követően azonban ez már nem volt észlelhető. A színlátás zavara feltehetően a retina fototransduktíós kaskádjának működéséhez szükséges PDE6 enzim gátlásából ered. A szildenafil nem befolyásolja a látásélességet vagy a fénykontraszt-érzékelést. Egy kis betegszámú, placebokontrollos vizsgálatban dokumentált korai öregkori macula degenerációban szenvedő betegeknél (n=9) a szildenafil (100 mg egyszeri adagja) nem okozott lényeges változásokat a látásvizsgálatok értékeiben (látásélesség, Amsler-rács, szimulált közlekedési fények színmegkülönböztetése, Humphrey-féle látótér és fotostressz vizsgálat).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az intravénásan alkalmazott szildenafil hatásossága felnőttkorú, pulmonalis arteriás hypertóniás (PAH) betegeknél

A Revatio oldatos injekció 10 mg-os adagja a szildenafilnak és N-dezmetil metabolitjának várhatóan olyan expozícióját és egyesített farmakológiai hatásait biztosítja, mint ami a 20 mg-os *per os* dóziséhoz hasonló. Ez csak farmakokinetikai adatokon alapszik (lásd 5.2 pont Farmakokinetikai tulajdonságok). A Revatio ismételt intravénás alkalmazását követően kialakult alacsonyabb aktív N-dezmetil metabolit-expozíció következményeit nem dokumentálták. Nem folytattak olyan klinikai vizsgálatokat, amelyek bizonyítják, hogy ezeknek a gyógyszerformáknak a hatásossága hasonló.

Az A1481262 vizsgálat olyan egycentrumú, nyílt vizsgálat volt, amelyben az egyszeri dózisu (10 mg), intravénás bólusz injekció formájában adott szildenafil biztonságosságát, tolerabilitását és farmakokinetikáját olyan pulmonalis arteriás hypertóniás (PAH) betegeknél vizsgálták, akik korábban már szedték a szildenafil, és az állapotuk a naponta háromszor, *per os* adott Revatio 20 mg filmtablettával stabilizálódott.

Összesen 10 pulmonalis arteriális hypertóniás beteg került bevonásra, és ugyanennyien fejezték be a vizsgálatot. A Revatio mellett nyolc beteg szedett a bozentánt, egy beteg a bozentán mellett treprosztinilt is. Az adag bevétele után ülő és álló helyzetben vérnyomást és szívfrekvenciát mértek a 30., a 60., a 120., a 180., és a 360. percben. Az ülő helyzetben mért vérnyomás esetén a kiindulási értéktől való átlagos eltérés az első óra elteltével volt a legnagyobb, $-9,1$ Hgmm ($SD \pm 12,5$) a systolés érték és $-3,0$ Hgmm ($SD \pm 4,9$) a diastolés értékek esetén. A systolés és diastolés vérnyomásban bekövetkezett átlagos posturalis változás csak kismértékű (< 10 Hgmm) volt, és két óra elteltével visszatért a kiindulási értékre.

Az orálisan alkalmazott szildenafil hatásossága felnőttkorú, pulmonalis arteriás hypertóniás (PAH) betegeknél

Egy randomizált, kettősvak, placebokontrollos vizsgálatba 278 primer pulmonalis arteriás hypertóniás beteget, PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő beteget, valamint veleszületett szívfejlődési zavar műtéti megoldása után kialakuló pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő beteget vontak be. A betegeket random módon a négy kezelési csoport egyikébe osztották: placebo, 20 mg szildenafil, 40 mg szildenafil vagy 80 mg szildenafil naponta háromszor. A 278 randomizált beteg közül 277 kapott legalább egy dózist a vizsgált szerből. A vizsgálati populációban 68 férfi (25%) és 209 nő (75%) volt, átlagéletkoruk 49 év volt (18-81 év), és a vizsgálat megkezdésekor a 6-perces séta-teszt során megtett járástávolságok két szélsőértéke 100 m és 450 m volt (átlag: 344 m). A vizsgálatba bevontakból 175 betegnél (63%) primer pulmonalis hypertóniát, 84-nél (30%) kötőszöveti betegséggel társult pulmonalis arteriás hypertóniát (PAH), 18-nál (7%) pedig veleszületett szívfejlődési zavar műtéti megoldásával társult pulmonalis hypertóniát diagnosztizáltak. A legtöbb beteg a WHO funkcionális beosztása szerinti II. stádiumban (107/277, 39%) vagy III. stádiumban (160/277, 58%) volt, a közepes kezdeti, 6-perces séta-teszt járástávolságuk 378 ill. 326 m volt; kevesebb beteg volt I. stádiumban (1/277, 0,4%) vagy IV. stádiumban (9/277, 3%) az alapvizitkor. Azokat a betegeket, akiknek bal kamrai ejekciós frakciójuk $< 45\%$, vagy bal kamra megrövidülési frakciója $< 0,2$ volt, nem vizsgálták.

A betegek a bázisterápia mellé, ami antikoaguláns, digoxin, kalciumcsatorna-blokkolók, diuretikumok vagy oxigén kombinációjából állhatott, szildenafil (vagy placebót) kaptak. A prosztaciklin, prosztaciklin-analógok és endotelin-receptor antagonisták alkalmazása nem volt megengedett, valamint az arginin pótlás sem, mint kiegészítő kezelés. Az előzőleg eredménytelen bozentán-kezelést kapott betegeket kizárták a vizsgálatból.

Az elsődleges hatékonysági végpont a 6-perces járástávolságban a vizsgálat megkezdéséhez képest a 12. hétre bekövetkezett változás volt. A 6-perces járástávolságban mindhárom szildenafil-dóziscsoport esetén statisztikailag szignifikáns növekedést figyeltek meg a placebohoz képest. A placebóra korrigált járástávolság növekedés 45 méter ($p < 0,0001$), 46 méter ($p < 0,0001$) és 50 méter ($p < 0,0001$) volt a 20 mg-os, a 40 mg-os, illetve a 80 mg-os szildenafil-dózisok esetén. A szildenafil-dózisok között nem tapasztaltak jelentős hatékonyságbeli különbséget. Azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat

megkezdésekor mért 6-perces járástávolsága < 325 m volt, a hatásosság növekedését figyelték meg magasabb dózisoknál (a placebóra korrigált járástávolság növekedés 20 mg-os dózisnál 58 méter, 40 mg-os dózisnál 65 méter, 80 mg-os dózisnál 87 méter volt).

A WHO funkcionális beosztása alapján elemezve a 20 mg-os adagot kapó csoportban a 6-perces járástávolság statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg. A II. stádiumban 49 méteres ($p < 0,0007$), a III. stádiumban 45 méteres ($p < 0,0031$), placebóra korrigált növekedést figyeltek meg.

A járástávolság növekedése a kezelés 4. hetében nyilvánvalóvá vált, és ez a hatás a kezelés 8. és 12. hetében is fennmaradt. Az eredmények általában megegyezők voltak az aetiologia (elsődleges és kötőszöveti betegséggel társult PAH), WHO funkcionális beosztás, nem, rassz, földrajzi elhelyezkedés, közepes PAP és PVRI szerint meghatározott alcsoportokban.

A szildenafilfil kapó betegeknél minden dózis esetén az átlagos pulmonalis arteriás nyomás (mean pulmonary arterial pressure – mPAP) és pulmonalis vascularis rezisztencia (pulmonary vascular resistance – PVR) statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték a placebo kezelést kapó betegekhez képest. A placebóra korrigált kezelési hatás az mPAP tekintetében napi háromszor 20 mg-os szildenafilfil-dózis esetén $-2,7$ Hgmm ($p = 0,04$), napi háromszor 40 mg dózis esetén $-3,0$ Hgmm ($p = 0,01$), napi háromszor 80 mg dózis esetén $-5,1$ mm Hg ($p < 0,0001$) volt. A placebóra korrigált kezelési hatás a PVR tekintetében napi háromszor 20 mg-os szildenafilfil-dózis esetén -178 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), napi háromszor 40 mg dózis esetén -195 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$), napi háromszor 80 mg dózis esetén -320 dyne.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) volt. A PVR-ben észlelt százalékos csökkenés a 20 mg, 40 mg, 80 mg szildenafilfilal való kezelés 12. hetében arányosan nagyobb volt (11,2%, 12,9%, 23,3%), mint a szisztémás vascularis rezisztencia (SVR) esetén észlelt csökkenés (7,2%, 5,9%, 14,4%). A szildenafilfil mortalitásra gyakorolt hatása nem ismert.

A 12. héten a placebohoz képest (7%) a betegek nagyobb arányánál javult legalább eggyel a WHO funkcionális beosztása szerinti stádium minden szildenafilfil-dóziscsoportban (20 mg szildenafilfil kapó betegek esetén 28%, 40 mg-ot kapók esetén 36%, 80 mg-ot kapók esetén 42%). A megfelelő esélyhányadosok 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) és 5,75 ($p < 0,0001$) voltak.

Hosszú távú túlélési adatok a korábban nem kezelt populációban

A pivotális, orális alkalmazással végzett vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszú távú, nyílt, meghosszabbított vizsgálatban történő részvételre. A 3. évben a betegek 87%-a kapott napi háromszor 80 mg-os dózist. Összesen 207 beteget kezeltek Revatio-val a pivotális vizsgálatban, és a hosszú távú túlélési státuszukat legalább a 3. évig értékelték. Ebben a populációban a Kaplan-Meier-féle becslés az 1 éves túlélés esetén 96%, a 2 éves túlélés esetén 91%, a 3 éves túlélés esetén 82% volt. A WHO funkcionális beosztása szerint a vizsgálat megkezdésekor II. stádiumba sorolt betegek 1 éves túlélése 99%, 2 éves túlélése 91%, 3 éves túlélése 84% volt, és a vizsgálat megkezdésekor a WHO funkcionális beosztása szerinti III. stádiumba sorolt betegek 1 éves túlélése 94%, 2 éves túlélése 90%, 3 éves túlélése 81% volt.

Az orálisan adott szildenafilfil hatásossága felnőttkori, pulmonalis arteriás hypertóniás (PAH) betegeknél (epoprosztenollal kombinációban alkalmazva):

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 267 betegen, akiknek állapotát intravénás epoprosztenollal stabilizálták. A PAH betegek között szerepeltek olyanok, akik primer pulmonalis arteriás hypertóniában (212/267, 79%) illetve PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben (55/267, 21%) szenvedtek. A legtöbb beteg a vizsgálat kezdetekor a WHO funkcionális beosztása szerinti II. (68/267, 26%) vagy III. (175/267, 66%) stádiumban volt; néhány beteg I. (3/267, 1%) vagy IV. (16/267, 6%) stádiumban; néhány beteg esetében (5/267, 2%) a WHO funkcionális beosztása szerinti stádium ismeretlen volt. Amikor intravénás epoprosztenollal való kombinációt alkalmaztak, a betegeket placebóra vagy szildenafilfilra randomizálták (előre rögzített titrálás szerint napi háromszor 20 mg-mal kezdve, majd a tolerabilitás függvényében napi háromszor 40 mg-ra illetve 80 mg-ra emelve).

Az elsődleges hatásossági végpont a 6-perces sétatávolságban a 16 hétre bekövetkezett változás volt a kiindulási értékhez képest. A 6-perces sétatávolságra vonatkozóan a szildenafilnak statisztikailag szignifikáns előnye volt a placebóval szemben. Átlagosan 26 m-es placebóra korrigált sétatávolság növekedést figyeltek meg a szildenafil-kezelés javára (95%-os CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). Azon betegeknek, akiknél a kiindulási sétatávolság ≥ 325 méter volt, a terápiás hatás 38,4 méter volt a szildenafil javára, azon betegeknek pedig, akiknél a kiindulási sétatávolság < 325 méter volt, a terápiás hatás 2,3 méter volt a szildenafil javára. Primer PAH-ban szenvedő betegeknek a terápiás hatás 31,1 méter volt, szemben a PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő betegeknek megfigyelt 7,7 méterrel. Ezen randomizációs alcsoportok közti eredménykülönbség véletlenül is jelentkezhetett, figyelembe véve a minta korlátozott méretét.

A szildenafilnal kezelt betegeknek az átlagos pulmonalis arteriális nyomás statisztikailag jelentős csökkenését érték el, a placebóval kezettekkel szemben. A szildenafil kezelés javára átlagosan -3,9 Hgmm-es- placebóra korrigált terápiás hatást figyeltek meg (95%-os CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Az egyik másodlagos végpont a klinikai állapotrosszabbodásig eltelt idő volt, melyet a randomizációtól egy klinikai állapotrosszabbodást jelző esemény (halál, tüdőtranszplantáció, bozentán-kezelés megkezdése vagy az epoprostenol-kezelés módosítását igénylő klinikai állapotrosszabbodás) első jelentkezéséig eltelt időként határoztak meg. A szildenafil-kezelés a placebóhoz képest szignifikánsan meghosszabbította a PAH klinikai rosszabbodásáig eltelt időt ($p=0,0074$). A placebo csoportban 23 vizsgálati alanyánál (17,6%), a szildenafil csoportban 8 vizsgálati alanyánál (6,0%) jelentkezett klinikai állapotrosszabbodást jelző esemény.

Hosszú távú túlélési adatok az epoprostenol háttérvizsgálatban

Az epoprostenolt kiegészítő terápiaként alkalmazó vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszú távú, nyílt vizsgálatba való belépésre. A harmadik évben a betegek 68%-a kapott napi háromszor 80 mg-os dózist. Az eredeti vizsgálatban összesen 134 beteget kezeltek Revatio-val, és a hosszú távú túlélési státuszukat legalább 3 éven keresztül értékelték. Ebben a populációban a Kaplan-Meier féle becslés 1 év túlélés esetén 92%, 2 év túlélés esetén 81%, 3 év túlélés esetén 74% volt.

Hatásosság és biztonságosság PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknek (bozentánnal kombinált alkalmazáskor)

Randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 103 olyan, PAH-ban (a WHO funkcionális beosztása szerint II-es és III-as stádiumú) szenvedő klinikailag stabil állapotú beteggel, akik legalább három hónapja bozentán-kezelést kaptak. A PAH-betegek között voltak primer PAH-ban, valamint PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedők is. A betegeket placebóra vagy szildenafilra (naponta háromszor 20 mg) randomizálták, bozentán-kezeléssel (naponta kétszer 62,5–125 mg) kombinálva. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig a 6 perces járástávolságban elért változás volt. Az eredmények azt mutatják, hogy a 6 perces járástávolságot tekintve a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított átlagos változásban nincs lényeges különbség a 20 mg szildenafil és a placebo között: 13,62 m (95%-os CI: -3,89 – 31,12) vs. 14,08 m (95%-os CI: -1,78 – 29,95), a fenti sorrendben).

Különbséget figyeltek meg a 6 perces járástávolság tekintetében a primer PAH-ban szenvedő betegek és a PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő betegek között. A primer PAH-ban szenvedő 67 betegnek a vizsgálat megkezdésétől számított átlagos változás 26,39 m (95%-os CI: 10,70 – 42,08; szildenafil-csoport), illetve 11,84 m (95%-os CI: -8,83 – 32,52; placebo-csoport) volt. A PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő 36 beteg esetében azonban a vizsgálat megkezdésétől számított átlagos változás -18,32 m (95%-os CI: -65,66 – 29,02; szildenafil-csoport) és 17,50 m (95%-os CI: -9,41 – 44,41) placebocsoport) volt.

Összességében a nemkívánatos események általában hasonlóak voltak a két kezelési csoportban (szildenafil és bozentán együtt vs. szildenafil önmagában), és összhangban voltak a monoterápiában alkalmazott szildenafil ismert biztonságossági profiljával (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A mortalitásra gyakorolt hatás PAH-ban szenvedő felnőtt betegekénél

A szildenafil különböző dózisainak a PAH-ban szenvedő felnőttek mortalitására gyakorolt hatását kutató vizsgálatot azt követően végezték el, hogy a gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a szildenafil nagy dózisban – a testtömeg alapján – naponta a háromszor szedő gyermekgyógyászati betegek esetében fokozott halálozási kockázatot figyeltek meg az alacsonyabb dózist szedőkhöz képest.

A vizsgálat egy randomizált, kettős vak, parallel csoportos vizsgálat volt, amelyet 385, PAH-ban szenvedő felnőtt bevonásával végeztek. A betegeket random módon, 1:1:1 arányban az alábbi 3 adagolási csoportba osztották (napi háromszor 5 mg (az ajánlott dózis negyede), napi háromszor 20 mg (ajánlott dózis) és 80 mg (az ajánlott dózis négyszerese)). Összességében a betegek többsége (83,4%) még nem kapott korábban PAH-kezelést. A legtöbb betegnél (71,7%) a PAH etiológiája idiopathiás volt. A leggyakoribb WHO funkcionális beosztás a III. stádium volt (a betegek 57,7%-a). Mindhárom kezelési csoport jól kiegyensúlyozott volt a PAH-kezelés és a PAH etiológiája, valamint a WHO funkcionális osztályok kategóriái tekintetében.

A mortalitási ráta 26,4% (n = 34) a naponta háromszor 5 mg dózissal kezeltek esetében, 19,5% (n = 25) a naponta háromszor 20 mg-os dózist szedők esetében, és 14,8% (n = 19) a naponta háromszor 80 mg-os dózis esetében.

Gyermekek és serdülők

Perzisztáló pulmonalis hypertonia újszülötteknél

59 újszülött részvételével randomizált, kettős vak, kétkaros, párhuzamos csoportos, placebokontrollos vizsgálatot végeztek; az újszülöttek perzisztens pulmonalis hypertóniával (PPHN) vagy hypoxiás légzéselégtelenséggel (HRF) és PPHN kockázatával rendelkeztek > 15 és < 60 közötti oxigenizációs index (OI) mellett. Az elsődleges célkitűzés az iv. szildenafil hatásosságának és biztonságosságának felmérése volt inhalációs nitrogén-monoxid (iNO) mellett alkalmazva, az önmagában alkalmazott iNO-val összehasonlítva.

Az együttes elsődleges végpontok a kezelési sikertelenség aránya, ami a PPHN-t célzó további kezelés szükségességét, az extrakorporális membránoxigenizáció (ECMO) szükségességét vagy a vizsgálat alatti halált jelentette; valamint az iNO-kezelésen lévő időtartam voltak az iv. vizsgálati készítmény megkezdését követően azoknál a betegekénél, akiknél nem volt sikertelen a kezelés. A kezelési sikertelenség aránya statisztikailag nem különbözött a két kezelési csoport között (27,6% az iNO + iv. szildenafil-, illetve 20,0% az iNO + placebocsoportban). A nem sikertelenül kezelt betegekénél az iNO-kezelés átlagos időtartama az iv. vizsgálati készítmény adásának megkezdésétől kezdve azonos volt a két kezelési csoportban, körülbelül 4,1 nap volt.

Kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket és súlyos nemkívánatos eseményeket az iNO + iv. szildenafil-csoportban 22 (75,9%) és 7 (24,1%), illetve az iNO + placebocsoportban 19 (63,3%) és 2 (6,7%) alanyánál jelentettek. A leggyakrabban jelentett, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események a hypotensio (8 [27,6%] alanyánál), hypokalaemia (7 [24,1%] alanyánál), anaemia és gyógyszermegvonási szindróma (egyenként 4 [13,8%] alanyánál) és bradycardia (3 [10,3%] alanyánál) voltak az iNO + iv. szildenafil-csoportban, illetve pneumothorax (4 [13,3%] alanyánál), anaemia, oedema, hyperbilirubinaemia, emelkedett C-reaktív protein és hypotensio (egyenként 3 [10,0%] alanyánál) voltak az iNO + placebocsoportban (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szildenafil abszolút oralis biohasznosulásának átlagértéke 41% (25-63%). Az A148262 vizsgálatban a C_{max} 248 ng/ml, a clearance 30,3 l/h, az AUC (0-8) pedig 330 ng•h/ml volt. Az N-dezmetil metabolit esetén a C_{max} 30,8 ng/ml-es, az AUC (0-8) 147 ng•h/ml-es értékeit mérték.

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a szildenafil átlagos eloszlási térfogata (V_{ss}) 105 liter, amely szöveti eloszlásra utal. A szildenafil átlagos maximális össz-plazmakoncentrációja dinamikus egyensúlyi állapotban, 3x20 mg-os adag szájon át történő adását követően kb. 113 ng/ml. A szildenafilnak és vérben keringő legjelentősebb, N-dezmetil metabolitjának mintegy 96%-a kötődik plazmafehérjékhez. A fehérjekötődés mértéke független a gyógyszer összkoncentrációjától.

Biotranszformáció

A szildenafilt elsősorban a máj mikroszomális enzimrendszerének CYP3A4- (fő út), kisebb mértékben a CYP2C9 (mellék út) izoenzimek metabolizálják. A szildenafil legjelentősebb keringő metabolitja N-demetilációval keletkezik. Ezen metabolit foszfodiestراز-szelektivitási profilja hasonló a szildenafiléhoz, a PDE5-höz való in vitro affinitása pedig annak kb. 50%-a. Az N-dezmetil metabolit tovább bomlik, terminális felezési ideje kb. 4 óra. Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknek az N-dezmetil metabolit plazmakoncentrációja napi 3 x20 mg-os *per os* dózisban történő adagolás esetén a szildenafilénak mintegy 72%-a (ami azt jelenti, hogy ez a felelős a szildenafil farmakológiai hatásának 36%-áért). A hatékonyságra gyakorolt következményes hatása ismeretlen. Egészséges önkénteseknél az N-dezmetil metabolit plazmakoncentrációja az intravénás adagolás után jelentősen kisebb volt, mint az orális adagolás után. Az N-dezmetil metabolit steady-state plazmakoncentrációja intravénásan történő alkalmazás után 16%, míg az orális alkalmazást követően 61% volt.

Elimináció

A szildenafil teljes-test clearance-e 41 liter/óra; amely 3-5 órás terminális felezési időnek felel meg. A szájon át vagy intravénásan adott szildenafil metabolitok alakjában, elsősorban a széklettel (az orálisan alkalmazott dózis kb. 80%-a), kisebb mértékben (az orálisan alkalmazott dózis kb. 13%-a) a vizelettel ürül.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

Idősek

Idős (65 éves vagy idősebb), egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok során a szildenafil clearance-ének csökkenését észlelték, mely a szildenafil és annak aktív N-dezmetil metabolitja plazmakoncentrációinak kb. 90%-os emelkedését okozta a fiatal (18-45 éves) egészséges önkéntesekben mértékéhez képest. A plazmafehérje kötődés korral összefüggő különbségei miatt a szabad szildenafil koncentráció következményes emelkedése kb. 40% volt.

Vesekárosodás

Enyhe, ill. közepesen súlyos (kreatinin-clearance 30-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő önkénteseken végzett vizsgálatok során az egyszeri, 50 mg-os adagban, orálisan alkalmazott szildenafil farmakokinetikai jellemzői nem módosultak. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) szenvedő önkénteseknél csökkent a szildenafil clearance értéke, mely a hasonló korú, nem vesebeteg önkéntesekhez képest átlagosan 100%-kal és 88%-kal nagyobb koncentráció-idő görbe alatti területet (AUC), ill. C_{max} értéket eredményezett. Ráadásul az N-dezmetil metabolit AUC és C_{max} értékei jelentősen, 200%, illetve 79%-kal emelkedtek súlyos veseelégtelenségben, összehasonlítva normális vesefunkciójú önkéntesekkel.

Májkárosodás

Enyhe-, ill. középsúlyos májcirrhosisban (Child-Pugh A és B stádium) szenvedő önkénteseken a szildenafil clearance csökkenését észlelték, ennek következtében a hasonló korú, nem májbeteg önkéntesekhez képest nőtt (85%-kal) a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC), ill. a C_{max} értéke (47%-kal). Továbbá az N-dezmetil metabolit AUC és C_{max} értékei jelentősen növekedtek, 154%-kal ill. 87%-kal cirrhosisos betegeknek összehasonlítva egészséges májműködésű egyénekkel. Súlyosan károsodott májfunkciójú betegek esetében a szildenafil farmakokinetikai jellemzőit nem tanulmányozták.

Populációs farmakokinetikai tulajdonságok

Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a vizsgált, naponta háromszor 20-80 mg-os, *per os* dózistartományban az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk 20-50%-kal magasabbak voltak, mint az egészséges önkéntesek esetén. A C_{min} kétszerese volt az egészséges önkénteseknél mért értéknek. Mindkét eredmény arra utal, hogy pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek esetében alacsonyabb a szildenafil clearance és/vagy magasabb az orális biohasznosulás, mint egészséges önkénteseknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási, – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Pre- és postnatalisan 60 mg/kg szildenafilfillal kezelt patkány utódokban az első napon csökkent születési számot és csökkent születési súlyt, valamint csökkent 4 napos túlélést figyeltek meg a várható napi háromszori 10 mg szildenafil intravénás, humán adagjainak kb. 50-szeresénél. A nem klinikai vizsgálatokban megfigyelt hatások hatások a legmagasabb humán klinikai adagokhoz képest kellően magas dózisoknál jelentkeztek, ami miatt ezek a hatások a klinikai gyakorlatban csak kis mértékben relevánsak.

Állatoknál klinikailag releváns expozícióknál nem voltak olyan mellékhatások, melyeket ne tapasztaltak volna klinikai vizsgálatokban, és amelyek a klinikai használat során valószínűsíthetően relevanciával bírnának.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glükóz
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel vagy intravénás oldószerrel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kiszerelésenként egy darab 20 ml-es, tiszta, klórbutil gumidugóval és rollnizott alumínium kupakkal lezárt, I-es típusú injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer nem igényel hígítást, illetve feloldást felhasználás előtt.

Egy 20 ml-es injekciós üveg 10 mg szildenafilfilt tartalmaz (citrát formájában). Az ajánlott 10 mg-os adaghoz 12,5 ml oldatot szükséges alkalmazni intravénás bólusz injekció formájában.

Kémiai és fizikai kompatibilitás az alábbi oldószerekkel bizonyított:

5%-os glükóz oldat
9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat
Ringer-laktát oldat
5%-os glükóz és 0,45%-os nátrium-klorid oldat
5%-os glükóz és Ringer-laktát oldat
5%-os glükóz és 20 mEq kálium-klorid oldat

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/318/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. szeptember 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revatio 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg szildenafilfilt tartalmaz milliliterenként (citrát formájában) elkészítést követően a belsőleges szuszpenzió.

1,12 g szildenafilfilt tartalmaz (citrát formájában) az elkészített belsőleges szuszpenzió palackonként (112 ml)..

Ismert hatású segédanyag(ok):

250 mg szorbitot tartalmaz milliliterenként az előkészített belsőleges szuszpenzió..

1 mg nátrium-benzoátot tartalmaz milliliterenként az előkészített belsőleges szuszpenzió..

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz.

Fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

A WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonalis arteriás hypertoniás felnőtt betegek kezelése, a fizikai állóképesség növelése érdekében. Hatásosnak bizonyult primer pulmonalis hypertonia és kötőszöveti betegséggel társult pulmonalis hypertoniában.

Gyermekek és serdülők

1-17 éves pulmonalis arteriás hypertoniás gyermekgyógyászati betegek kezelése. Hatásosnak bizonyult a terhelési kapacitás vagy a pulmonalis hemodinamika javulása tekintetében primer pulmonalis hypertoniában és veleszületett szívbetegséggel társult pulmonalis hypertoniában (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a pulmonalis arteriás hypertonia kezelésében gyakorlott szakorvos indíthatja és ellenőrizheti. A Revatio-kezelés ellenére bekövetkező klinikai kép rosszabbodása esetén alternatív kezelési lehetőségeket kell fontolóra venni.

Adagolás

Felnőttek

A javasolt adag napi háromszor 20 mg. Ha a beteg elfelejti bevenni a Revatio-t, az orvosnak azt kell javasolnia, hogy mihamarabb vegyen be egy adagot, majd folytassa a szokásos adagolást. A betegeknek nem szabad kétszeres adagot bevenniük a kihagyott adag pótlására.

Gyermekek és serdülők (1 – 17 évesek)

Az olyan, 1-17 éves gyermekek és serdülők részére, akiknek a testtömege ≤ 20 kg, a javasolt adag naponta háromszor 10 mg (1 ml az elkészített szuszpenzióból), a > 20 kg testtömegű betegek részére javasolt adag naponta háromszor 20 mg (2 ml az elkészített szuszpenzióból). Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a javasoltnál magasabb dózisokat nem szabad alkalmazni (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

Alkalmazás más gyógyszereket is szedő betegeknél

Általában, bármilyen adagmódosítás csak az előny/kockázat körültekintő mérlegelését követően hajtható végre. A dózis napi kétszer 20 mg-ra történő csökkentését kell fontolóra venni olyan betegeknél, akik CYP3A4-inhibitorokkal, például eritromicinnel vagy szakvinavirral egyidőben szednek szildenafilfilt. Erősebb CYP3A4-inhibitorokkal, így a klaritromicinnel, telitromicinnel vagy nefazodonnal való együttes alkalmazáskor a napi adagot javasolt egyszer 20 mg-ra csökkenteni. A szildenafil együttes alkalmazását a leginkább potens CYP3A4-inhibitorokkal lásd a 4.3 pontban. A szildenafil dózisának módosítására lehet szükség CYP3A4-induktorokkal való együttes alkalmazáskor (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Idős korban az adag módosítása nem szükséges. A 6 perces járástávolságban lemerített klinikai hatásosság idősebb betegeknél kisebb lehet.

Vesekárosodás

Károsodott vesefunkciójú betegek esetében, ideértve a súlyos vesekárosodást is (kreatinin-clearance <30 ml/min), a dózis kezdeti módosítása nem szükséges. Egy körültekintő előny-kockázat mérlegelést követően a dózis csökkentését napi kétszer 20 mg-ra csak akkor kell fontolóra venni, ha a kezelés nem jól tolerált.

Májkárosodás

Májkárosodás esetén a dózis kezdeti módosítása (Child-Pugh A és B stádium) nem szükséges. Egy körültekintő előny-kockázat mérlegelést követően az adag csökkentését napi kétszer 20 mg-ra csak akkor kell fontolóra venni, ha a kezelést a beteg nem jól tolerálja.

A Revatio ellenjavallt súlyos májkárosodás esetén (Child-Pugh C stádium) (lásd 4.3 pont).

Gyermekegyógyászati betegek (1 évesnél fiatalabb gyermekek és újszülöttek)

Az engedélyezett javallatokon kívül a szildenafil nem alkalmazható újszülöttkori perzisztáló pulmonalis hypertóniában szenvedő újszülötteknél, mert a kockázatok meghaladják az előnyöket (lásd 5.1 pont). A Revatio biztonságosságát és hatásosságát 1 évnél fiatalabb gyermekeknél más betegségek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A kezelés megszakítása

Korlátozott számú adat arra utal, hogy a Revatio-kezelés hirtelen megszakítása nem társul a pulmonalis arteriás hypertonia rebound rosszabbodásával. Azonban a gyógyszermegvonáskor fellépő hirtelen klinikai állapotrosszabbodás lehetséges kockázatának elkerülésére az adag fokozatos csökkentését meg kell fontolni. A gyógyszermegvonási időszakban fokozott ellenőrzés javasolt.

Az alkalmazás módja

A Revatio por belsőleges szuszpenzióhoz kizárólag szájon át történő alkalmazásra való. Az elkészített belsőleges szuszpenziót (fehér, szőlő ízű belsőleges szuszpenziót) kb. 6-8 óránként kell bevenni étkezéskor vagy attól függetlenül.

A kívánt dózis kiszívása előtt legalább 10 másodpercig rázza erősen a palackot.

A gyógyszer alkalmazás előtti szuszpendálására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Vérnyomáscsökkentő hatásuk miatt nitrogén-monoxid-donor vegyületekkel (pl. amil-nitrit) vagy bármilyen gyógyszerformájú nitrátkészítménnyel történő együttadása ellenjavallt (lásd 5.1 pont).

PDE-5-gátlók (beleértve a szildenafililt is) együttes alkalmazása guanilat-cikláz stimulátorokkal (mint a riociguát) ellenjavallt, mivel ez potenciálisan symptomaticus hypotensiohoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Kombinációja a legerősebb CYP3A4 gátlószerekkel (pl. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (lásd 4.5 pont) ellenjavallt.

Azoknál a betegeknél, akik féloldali látásvesztését nem-arteritiszes elülső ischaemiás optikus neuropátia (NAION) okozta, függetlenül attól, hogy ez az esemény összefüggésben volt-e PDE-5-gátló korábbi szedésével vagy sem (lásd 4.4 pont).

A szildenafilil biztonságosságát még nem tanulmányozták a következő betegcsoportokban, ezért alkalmazása ellenjavallt:

- súlyos májkárosodás,
- a közelmúltban bekövetkezett stroke vagy myocardialis infarctus,
- a terápia kezdetén fennálló súlyos hypotensio (vérnyomás < 90/50 Hgmm) esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Revatio hatásosságát súlyos pulmonalis arteriás hypertonia kezelésére (IV. funkcionális stádium) még nem állapították meg. A klinikai kép romlásakor a betegség súlyos stádiumának kezelésére javasolt terápia (pl. epoprosztenol) alkalmazása megfontolandó (lásd 4.2 pont). A szildenafilil előny/kockázat arányát a WHO funkcionális beosztása szerinti I. stádiumú pulmonalis arteriás hypertonia kezelésében nem állapították meg.

A szildenafililt a pulmonalis hypertonia primer (idiopathiás) formájában, illetve kötőszöveti betegségekkel vagy veleszületett szívbetegséggel társult pulmonalis arteriás hypertoniával kapcsolatos formáiban vizsgálták (lásd 5.1 pont). A szildenafilil alkalmazása a pulmonalis arteriás hypertonia egyéb formáiban nem javasolt.

A hosszú távú gyermekgyógyászati vizsgálat kiterjesztésében a javasoltnál magasabb dózisokkal kezelt betegeknél magasabb halálozást figyeltek meg. Ezért pulmonalis arteriás hypertoniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a javasoltnál magasabb dózisokat nem szabad alkalmazni (lásd még 4.2 és 5.1 pont).

Retinitis pigmentosa

A szildenafilil-kezelés biztonságosságát nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a retina ismert örökletes degeneratív betegségei, mint például a retinitis pigmentosa áll fenn (ezen betegek kisebb hányadában a retinalis foszfodieszteráz működési zavarának genetikai okai vannak), ezért alkalmazása nem javallt.

Értágító hatás

Az orvosnak a szildenafilil felírásakor alaposan meg kell fontolnia, hogy egyes alapbetegségek esetén, pl. alacsony vérnyomás, folyadékhiány, súlyos bal kamrai kiáramlási obstrukció, a vérnyomás autonóm szabályozásának zavara (lásd 4.4 pont), a szildenafilil enyhe-közepes értágító hatása hátrányosan befolyásolja-e a betegeket.

Cardiovascularis kockázati tényezők

Súlyos cardiovascularis eseményeket, beleértve a myocardialis infarctust, instabil anginát, hirtelen szívhalált, ventricularis arrhythmiát, cerebrovascularis vérzést, transiens ischaemiás attackot, hypertensiót és hypotensiót jelentettek a szildenafil bevitelével időbeni összefüggésben, a forgalomba kerülése óta eltelt időszakban, férfiaknál erectilis dysfunctióban alkalmazva. A betegek többségénél, de nem mindegyiknél meglévő cardiovascularis kockázati tényező állt fenn. Számos esemény szexuális aktus közben, vagy közvetlenül utána fordult elő, néhány esetben pedig röviddel a szildenafil bevétele után, a szexuális aktivitástól függetlenül. Nem lehet meghatározni, hogy ezek az események a fenti, vagy egyéb más faktorokkal közvetlen összefüggésben fordultak-e elő.

Priapismus

A szildenafil a hímvessző anatómiai rendellenességei (pl. angulatio, a corpus cavernosum fibrosisa vagy Peyronie-betegség) esetén, továbbá priapismusra hajlamosító kórképekben (pl. sarlósejtes anaemia, myeloma multiplex vagy leukaemia) csak óvatossággal alkalmazandó.

A szildenafilnal kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően tartós erekcióról és priapismusról számoltak be. Négy óránál hosszabb ideig tartó erekció esetén a betegnek azonnali orvosi segítséget kell kérnie. Ha a priapismust nem kezelik haladéktalanul, az a hímvessző szöveteinek károsodását és a potencia maradandó elvesztését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Vasooocclusiv krízis sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél

A szildenafil nem alkalmazható sarlósejtes anaemiához társuló pulmonalis hypertóniában szenvedő betegeknél. Egy klinikai vizsgálatban gyakrabban jelentettek hospitalizációt igénylő vasooocclusiv krízist a Revatio-t kapó betegeknél, mint a placebót kapóknál. Ez a vizsgálat idő előtti lezárásához vezetett.

Látással kapcsolatos események

Látászavarok eseteiről érkeztek spontán jelentések a szildenafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban. Egy ritka állapotnak, a nem-arteritiszes elülső ischaemiás optikus neuropátiának (NAION) az eseteiről érkeztek spontán és egy megfigyeléses vizsgálatból származó jelentések a szildenafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban (lásd 4.8 pont). Minden hirtelen fellépő látászavar esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell mérlegelni (lásd 4.3 pont).

Alfa-blokkolók

A szildenafilnak alfa-blokkolót szedő betegek körében történő alkalmazása fokozott körültekintéssel javasolt, mivel együttadásuk arra hajlamos betegeknél tünetekkel járó orthostaticus hypotensiohoz vezethet (lásd 4.5 pont). Az orthostaticus hypotensio kialakulás lehetőségének csökkentése érdekében a szildenafil terápia megkezdése előtt az alfa-blokkoló terápiában részesülő betegnek hemodinamikailag stabilnak kell lennie. A kezelőorvosnak tanácsot kell adnia a betegeknél arra vonatkozóan, hogy mit tegyenek orthostaticus hypotensio tünetei esetén.

Véralvadási zavarok

Humán thrombocytaon végzett kísérletek azt mutatják, hogy a szildenafil in vitro fokozza a nitroprusszid-nátrium thrombocyta aggregatio gátló hatását. Nem ismert, hogy vérzékenységben vagy aktív peptikus fekélyben szenvedőknél biztonságosan alkalmazható-e a szildenafil. Ezért ezeknek a betegeknél szildenafil csak az előny/kockázat körültekintő mérlegelése után adható.

K-vitamin-antagonisták

Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a szildenafil-kezelés kezdetekor fokozottan fennállhat a vérzés kockázata a már K-vitamin-antagonista-kezelésben részesülőknél, különösképpen a kötőszöveti betegség következtében kialakult pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél.

Veno-occlusiv betegség

A pulmonalis veno-occlusiv betegséggel társult pulmonalis hypertonia szildenafil kezeléséről nincs adat. Azonban ezen betegeknél értágítók (főleg prosztaciklin) alkalmazásakor életveszélyes pulmonalis oedema eseteit jelentették. Következésképpen pulmonalis hypertóniás betegek

szildenafil-kezelésekor a pulmonalis oedema jeleinek előfordulásakor társult veno-occlusiv betegségre gondolni kell.

Segédanyagok

A Revatio 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz szorbitot tartalmaz, ami fruktózforrás. Ritkán előforduló, örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik.

A Revatio 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz 1 mg nátrium-benzoátot tartalmaz 1 ml előkészített belsőleges szuszpenzióként. A benzoátok növelhetik a nem konjugált bilirubin szintjét a bilirubin albuminról történő leszorításával, ami növelheti az újszülöttkori sárgaságot. Az újszülöttkori hyperbilirubinaemia magicterushoz (a nem konjugált bilirubin lerakódása az agyszövetben) és encephalopathiához vezethet.

A Revatio 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előkészített belsőleges szuszpenzióként. Alacsony nátriumtartalmú diétán lévő betegeknél megemlíthető, hogy ez a készítmény gyakorlatilag „nátriummentes”.

A sildenafil alkalmazása bozentánnal

A sildenafil hatásosságát nem igazolták egyértelműen olyan betegek esetén, akik már bozentán terápiát kapnak (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Egyidejű alkalmazás más PDE5-inhibitorral

Pulmonalis artériás hypertóniában szenvedő betegeknél a sildenafil hatásosságát és biztonságosságát más PDE5-inhibitorokkal – beleértve a Viagra-t is - együtt alkalmazva nem vizsgálták, ezért együttes alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a szildenafilra

In vitro vizsgálatok

A sildenafil metabolizmusa elsősorban a citokróm P450 (CYP) izoenzimek, a 3A4 (fő út) és a 2C9 (mellék út) közvetítésével történik. Ennek megfelelően, ezen izoenzimek működését gátló vegyületek csökkenthetik, induktoraik pedig fokozhatják a sildenafil clearance-ét. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 és 4.3 pont.

In vivo vizsgálatok

A *per os* sildenafil és az intravénásan alkalmazott epoprosztenol egyidőben történő alkalmazását vizsgálták (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A sildenafil hatásosságát és biztonságosságát a pulmonalis artériás hypertonia kezelésére használt egyéb gyógyszerekkel (pl. ambriszentán, iloproszt) egyidőben történő alkalmazásakor kontrollós klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták. Ezért egyidejű alkalmazásuk esetén óvatosság ajánlott.

A sildenafil biztonságosságát és hatásosságát egyéb PDE5-gátlókkal egyidőben történő alkalmazása esetén pulmonalis artériás hypertóniás betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.4 pont).

A pulmonalis artériás hypertóniában végzett klinikai vizsgálatok során összegyűjtött adatok populációs farmakokinetikai elemzésével megállapították, hogy az egyidejűleg adott CYP3A4 szubsztrátok vagy az egyidejűleg adott CYP3A4 szubsztrát és béta-blokkoló kombinációk csökkentik a sildenafil eliminációját és/vagy fokozzák orális biohasznosulását. Ezek voltak az egyedüli tényezők, amelyek statisztikailag szignifikáns hatást gyakoroltak a sildenafil farmakokinetikai tulajdonságaira a pulmonalis artériás hypertóniában szenvedő betegek esetén. A sildenafil-expozíció a CYP3A4-szubsztrátot vagy CYP3A4-szubsztrát és béta-blokkoló kombinációt kapó betegeknél 43%-kal ill. 66%-kal volt magasabb, mint az ilyen típusú gyógyszereket nem szedőknél. A sildenafil-expozíció ötször magasabb volt a napi háromszor 80 mg-os, mint a napi háromszor 20 mg-os dózis esetén. Ez a koncentráció-tartomány lefedi a sildenafil-expozícióban megfigyelt

növekedést, amit specifikusan a CYP3A4-gátlókkal (kivéve a legerősebb CYP3A4-gátlókkal, így a ketokonazzal, itraconazzal, ritonavirral) végzett gyógyszerkölcsonhatás vizsgálatok során észleltek.

A CYP3A4 induktorai, úgy tűnik, számottevő hatást gyakorolnak a szildenafil farmakokinetikájára pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél, amit a CYP3A4-induktor bozentánnal végzett *in vivo* gyógyszerkölcsonhatás vizsgálat igazolt.

Egészséges önkéntesekben – a 6 napig, naponta kétszer 125 mg adagban alkalmazott bozentán (a CYP3A4, CYP2C9 közepesen erős enziminduktora és esetleg a CYP2C19-é is) és napi háromszor 80 mg adagban adott szildenafil együttes alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban), a szildenafil AUC-jének 63%-os csökkenését eredményezte. Együttadásuk esetén körültekintés szükséges.

Felnőtt, pulmonalis arteriás hypertóniában (továbbiakban: PAH) szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatokból – köztük egy, a bozentán stabil (napi kétszer 62,5–125 mg-os) dózisa mellett alkalmazott napi háromszori 20 mg orális szildenafil hatásosságát és biztonságosságát értékelő 12 hetes vizsgálatból – származó, a szildenafilra vonatkozó adatok populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy az egészséges önkénteseknél megfigyeltékhez hasonlóan a bozentánnal történő együtt adáskor csökkent a szildenafil expozíciója (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A szildenafil hatásosságát szorosan kell ellenőrizni olyan betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A4-indukto -szereket szednek, mint karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, orbáncfű és rifampicin.

A HIVproteázgátló ritonavir, amely nagyon erős P450 gátlószer, dinamikus egyensúlyi állapotban (500 mg naponta kétszer) történő együttadása szildenafilnal (100 mg napi egyszer) 300%-os (4-szeres) szildenafil C_{max} -emelkedést, valamint a szildenafil plazma AUC értékének 1000%-os (11-szeres) növekedését idézte elő. A szildenafil plazmaszintje 24 óra múlva még mindig kb. 200 ng/ml volt, szemben a szildenafil önmagában történő alkalmazásakor tapasztalható kb. 5 ng/ml-rel. Ez összhangban van a ritonavirnek a P450 szubsztrátok széles körében kimutatott jelentős hatásával. Ezen farmakokinetikai eredmények alapján a szildenafil együttadása ritonavirral ellenjavallt pulmonalis arteriás betegek esetében (lásd 4.3 pont).

A HIV-proteáz gátló szakvinavir, mely a CYP3A4 inhibitora, dinamikus egyensúlyi állapotban (1200 mg naponta háromszor) történő együttadása szildenafilnal (100 mg naponta egyszer) 140%-os szildenafil C_{max} -emelkedést, valamint a szildenafil AUC értékének 210%-os növekedését idézte elő. A szildenafil nem volt hatással a szakvinavir farmakokinetikájára. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 pont.

Ha egyszeri 100 mg-os szildenafil adagot alkalmaztak eritromicin, egy közepesen erős CYP3A4-gátló (5 napon keresztül tartó, naponta kétszer 500 mg-os) dinamikus egyensúlyi állapotban való adásakor 182%-os emelkedést észleltek a szisztémás szildenafil-expozícióban (AUC). Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 pont. Egészséges férfi önkéntesekben nem volt jele, hogy az azitromicin (500 mg-os napi adag három napon át) hatással lett volna a szildenafil és keringő metabolitjának AUC, C_{max} , t_{max} értékeire, az eliminációs sebességi állandóra vagy a szildenafil és fő keringő metabolitjának következményes felezési idejére. Nincs szükség az adagolás módosítására. Egészséges önkéntesekben a citokróm P450 gátló és a nem specifikus CYP3A4-gátló cimetidin (800 mg) 50 mg szildenafilnal történő együttadása a plazma-szildenafil koncentráció 56%-os növekedését okozta. Nincs szükség az adagolás módosítására.

A legerősebb CYP3A4-gátlószeres esetében, mint a ketokonazol és az itraconazol, a ritonavirhoz hasonló hatás várható (lásd 4.3. pont). CYP3A4-gátlók, mint a klaritromicin, telitromicin és nefazodon hatása várhatóan a ritonavir és a CYP3A4-gátló szerek, mint a szakvinavir/eritromicin hatása között van; az expozíció hétszeres növekedése feltételezett. Tehát a CYP3A4-gátlók alkalmazásakor javasolt az adagot módosítani (lásd 4.2. pont).

A pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek kapcsán végzett populációs farmakokinetikai elemzés szerint a béta-blokkolók együttadása CYP3A4 szubsztrátokkal a szildenafil expozíciójának további emelkedését okozhatja, összehasonlítva a CYP3A4 szubsztrátok egyedüli alkalmazásával.

A grépfrútlé, mivel gyenge inhibitora a bélfalban zajló CYP3A4 metabolizmusnak, mérsékelten megemelheti a szildenafil plazmaszintjét. Nincs szükség az adagolás módosítására, de a szildenafil és a grépfrútlé egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Antacidumok (magnézium-hidroxid/alumínium-hidroxid) egyszeri adagja nem befolyásolta a szildenafil biohasznosulását.

Orális fogamzásgátlókkal való együttadása (30 µg etinilösztadiol és 150 µg levonorgesztrel) a szildenafil farmakokinetikáját nem befolyásolta.

A nikorandil egy káliumcsatorna-aktiváló és egy nitrát hibridje. Nitrát összetevője miatt súlyos gyógyszerkölcsönhatásba léphet a szildenafill (lásd 4.3 pont).

A szildenafil hatása más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok

A szildenafil kis mértékben gátolja a citokróm P450 enzimrendszer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 izoenzimeinek aktivitását ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Nincs adat a szildenafil és a nem specifikus foszfodiestرازgátlók (pl. teofillin, dipiridamol) közötti gyógyszerkölcsönhatásokról.

In vivo vizsgálatok

Nem mutatkozott jelentős interakció a CYP2C9 által metabolizált tolbutamid (250 mg), illetve warfarin (40 mg) szildenafill (50 mg) történő együttadásakor.

A szildenafilnak nincs jelentős hatása az atorvasztatin expozíciójára (AUC 11%-os növekedése), ami azt sugallja, hogy a szildenafilnak nincs klinikailag releváns hatása a CYP3A4-re.

Szildenafil (100 mg egyszeri adag) és acenokumarol között nem figyeltek meg interakciót.

A szildenafil (50 mg) nem fokozta az acetilszalicilsav (150 mg) által okozott vérzési idő megnyúlást.

Legfeljebb 80 mg/dl átlagos véralkoholszint mellett egészséges önkéntesekben a szildenafil (50 mg) nem fokozta az alkohol vérnyomáscsökkentő hatását.

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban a szildenafil dinamikus egyensúlyi állapotban (80 mg naponta háromszor) a bozentán AUC értékét 50%-kal növelte (125 mg naponta kétszer). Napi kétszer 62,5–125 mg dózisú bozentán-háttérterápián lévő felnőtt PAH-beteggekkel végzett vizsgálatból származó adatok populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy amikor a bozentánt dinamikus egyensúlyi állapotú (naponta háromszor 20 mg) szildenafill egyidejűleg alkalmazták, a bozentán AUC-értéke kisebb mértékben nőtt (20% (95%-os CI: 9,8 - 30,8)), mint amikor egészséges önkénteseknél naponta háromszor 80 mg szildenafill alkalmazták együtt (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Egy specifikus interakciós vizsgálatban, mely során magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegeknek szildenafil (100 mg) adtak amlodipinnel együtt, további 8 Hgmm-es átlagos systolés vérnyomáscsökkenést mértek fekvő helyzetben. Az ennek megfelelő átlagos diastolés vérnyomáscsökkenés 7 Hgmm volt fekvő helyzetben. Ez az elért további vérnyomáscsökkenés hasonló nagyságrendű volt, mint az egészséges önkéntesekben észlelt vérnyomáscsökkenés, ha a szildenafilt önmagában alkalmazták.

Három specifikus gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás-vizsgálatban alfa-blokkoló doxazosint (4 mg és 8 mg) és szildenafil (25 mg, 50 mg vagy 100 mg) adtak egyidejűleg benignus prostata hyperplasiában (BPH) szenvedő, doxazosin terápiára beállított betegeknek. Ezekben a vizsgálati populációkban a fekvő helyzetben mért systolés és diastolés vérnyomás további 7/7 Hgmm, 9/5 Hgmm ill.

8/4 Hgmm-os átlagos csökkenését, az álló helyzetben mért vérnyomás további 6/6 Hgmm, 11/4 Hgmm ill. 4/5 Hgmm-os átlagos csökkenését figyelték meg. Amikor doxazoszin terápiára beállított betegeknek adtak egyidejűleg doxazoszint és szildenafililt, tünetekkel járó orthostaticus hypotensio előfordulását nem gyakran jelentették. Ezek a jelentések beszámoltak szédülésről, szédülékenységről, syncopéről azonban nem. A szildenafilnak alfa-blokkolókat szedő betegek körében történő alkalmazásakor arra hajlamos betegben symptomaticus hypotensio jelentkezhet (lásd 4.4 pont).

A szildenafilnak (100 mg egyszeri adagja) nem volt hatása a szakvinavir -CYP3A4 szubsztrát/inhibitor, HIV-proteáz-gátló - dinamikus egyensúlyi farmakokinetikájára.

A nitrogén-monoxid/cGMP anyagcsereútra kifejtett ismert hatásaival összhangban (lásd 5.1 pont) a szildenafilról kimutatták, hogy fokozza a nitrátkészítmények vérnyomáscsökkentő hatását, ezért együttadása nitrogén-monoxid-képző vegyületekkel vagy bármely gyógyszerformájú nitrátkészítményekkel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Riociguát

A preklinikai vizsgálatok additív szisztémás vérnyomáscsökkentő hatást igazoltak PDE5 inhibitorok és riociguát kombinációja esetén. A klinikai vizsgálatok során a riociguát fokozta a PDE5 inhibitorok vérnyomáscsökkentő hatását. Az együttes alkalmazás esetében nem észleltek kedvező klinikai hatást a vizsgált populációban. Riociguát együttes adása PDE5 inhibitorokkal (beleértve a szildenafililt is) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A szildenafilnak nem volt klinikailag szignifikáns hatása az orális fogamzásgátlók plazmaszintjére (30 µg etinilösztadiol és 150 µg levonorgesztrel).

Beállított szakubitril/valzartán-kezelést kapó hypertóniás betegek esetében egyszeri adag szildenafil alkalmazása lényegesen nagyobb vérnyomáscsökkenéssel járt, mint a szakubitril/valzartán önmagában történő adása esetén. Ezért elővigyázatosság szükséges, amikor a szakubitril/valzartán-nal kezelt betegeknél szildenafil adását kezdik.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők és fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Mivel nem állnak rendelkezésre adatok a Revatio terhes nőkre gyakorolt hatásáról, ezért a Revatio nem javasolt fogamzóképes korú nőknek, hacsak nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszert.

Terhesség

A szildenafil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés tekintetében. Állatkísérletek során toxicitást igazoltak a születés utáni fejlődésre vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

Adatok hiányában a Revatio terhesség idején csak akkor alkalmazható, ha elengedhetetlenül szükséges.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatok adatai szoptató nők esetében. Egyetlen szoptató nőtől származó adatok szerint a szildenafil és aktív metabolitja, az N-dezmetil-szildenafil nagyon alacsony mértékben kiválasztódik az anyatejbe. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok nemkívánatos eseményekről a szoptatott csecsemőknél, de az elfogyasztott mennyiség alapján nem várható nemkívánatos események. A felírónak gondosan fel kell mérnie az anya klinikai szildenafilszükségletét, valamint a szoptatott csecsemőre vonatkozó esetleges nemkívánatos hatásokat.

Termékenység

A hagyományos vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a Revatio nem jelent különleges veszélyt az emberre termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revatio közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Mivel a szildenafil-vizsgálatok során szédülésről és látászavarról is beszámoltak, vezetés, illetve gépek kezelése előtt a betegnek tisztában kell lennie azzal, hogy hogyan befolyásolhatja képességeit a Revatio.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A pivotális, placebokontrollos, pulmonalis arteriás hypertóniában Revatio-val végzett vizsgálatban összesen 207 beteget randomizáltak és kezeltek napi háromszor 20 mg, 40 mg vagy 80 mg dózisú Revatio-val, míg 70 beteget randomizáltak placebóra. A kezelés időtartama 12 hét volt. A kezelés felfüggesztésének teljes gyakorisága a napi háromszor 20 mg szildenafillal kezelt betegeknél 2,9%, a napi háromszor 40 mg-mal kezelt betegeknél 3,0%, a napi háromszor 80 mg-mal kezelt betegeknél 8,5% volt a placebo esetében tapasztalt 2,9%-hoz képest. A pivotális vizsgálatban kezelt 277 beteg közül 259 a vizsgálat egy hosszú távú kiterjesztésében is résztvett. Napi háromszor 80 mg-ig terjedő dózist (a napi háromszor 20 mg-os ajánlott dózis négyszeresét) alkalmaztak, és 3 év után a vizsgálatban kezelt 187 beteg 87%-a kapott napi háromszor 80 mg Revatio-t.

Egy placebokontrollos vizsgálatban, amelyben a Revatio-t intravénás epoprosztenol mellett kiegészítésként adták pulmonalis arteriás hypertóniára, összesen 134 beteget kezeltek Revatio-val (előre rögzített titrálás szerint, napi háromszor 20 mg-ról kezdve, majd a tolerabilitás függvényében napi háromszor 40 mg-ra illetve 80 mg-ra emelve) és epoprosztenollal, illetve 131 beteget placebóval és epoprosztenollal. A kezelés időtartama 16 hét volt. A szildenafill/epoprosztenollal kezelt betegeknél a nemkívánatos hatások miatti kezelés felfüggesztésének teljes gyakorisága 5,2% volt, szemben a placebóval/epoprosztenollal kezelt betegeknél megfigyelt 10,7%-kal. Újonnan jelentett mellékhatások, melyek gyakrabban fordultak elő a szildenafil/epoprosztenol csoportban, ocularis hyperaemia, homályos látás, orrdugulás, éjszakai izzadás, hátfájás és szájszárazság voltak. Az ismert mellékhatásokat, mint a fejfájás, kipirulás, végtagfájdalom és oedema nagyobb gyakorisággal jegyezték fel a szildenafill/epoprosztenollal kezelt, mint a placebóval/epoprosztenollal kezelt betegeknél. Az eredeti vizsgálatot befejező betegek közül 242 vett részt a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. Napi háromszor 80 mg-ig terjedő dózist alkalmaztak, és 3 év után a vizsgálatban kezelt 133 beteg 68%-a kapott napi háromszor 80 mg Revatio-t.

A két placebokontrollos vizsgálatban a nemkívánatos események általában enyhe-közepes súlyosságúak voltak. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások, melyek Revatio-kezelésnél előfordultak (legalább 10%-ban) a placebohoz képest a fejfájás, kipirulás, dyspepsia, hasmenés és a végtagfájdalom voltak.

A szildenafil különböző dózisainak hatását értékelő vizsgálatban a szildenafil napi háromszor 20 mg-os (ajánlott dózis) és a szildenafil napi háromszor 80 mg-os (az ajánlott dózis négyszerese) dózisainak biztonsági adatai összhangban voltak a szildenafil korábbi felnőttek körében végzett PAH-vizsgálatokban megállapított biztonsági profiljával.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azok a mellékhatások, amelyek a Revatio-t szedők >1%-ánál fordultak elő és gyakoribbak voltak (>1% különbség) Revatio-kezelés mellett a pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek körében, napi háromszor 20, 40 vagy 80 mg-os adaggal végzett pivotális vizsgálatban, illetve két placebokontrollos vizsgálat kombinált Revatio adataiban, az 1. táblázatban szervrendszerek és gyakorisági csoportok szerint felsorolva található (nagyon gyakori $\geq 1/10$), gyakori

[$\geq 1/100$ - $< 1/10$], nem gyakori [$\geq 1/1000$ - $\leq 1/100$] és nem ismert [a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg]). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A forgalomba hozatal utáni jelentések dőlt betűvel szerepelnek.

1. táblázat: A szildenafil PAH-betegek körében végzett placebokontrollos vizsgálataiban, illetve a forgalomba hozatal után feltárt mellékhatások felnőtteknél

MedDRA (14.0 verzió) szervrendszeri kategória	Nemkívánatos hatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Gyakori	cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rhinitis, gastroenteritis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	folyadék-visszatartás
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	álmatlanság, szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	migrén, tremor, paraesthesia, égő érzés, hypaesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	retina vérzés, látásromlás, homályos látás, photophobia, diplopia, chromatopsia, cyanopsia, szem irritáció, ocularis hyperaemia
Nem gyakori	csökkent látásélesség, diplopia, szokatlan érzés a szemben
Nem ismert	<i>nem-arteritiszes elülső ischaemiás opticus neuropátia (NAION)*, retinális érelzáródás*, látótérkiesés *</i>
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	vertigo
Nem ismert	<i>hirtelen hallásvesztés</i>
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	kipirulás
Nem ismert	<i>hypotensio</i>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	epistaxis, köhögés, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, dyspepsia
Gyakori	gastritis gastrooesophagealis reflux betegség, aranyér, haspuffadás, szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	hajhullás, erythema, éjszakai izzadás
Nem ismert	<i>kiütés</i>
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	végtagfájdalom
Gyakori	myalgia, hátfájás

MedDRA (14.0 verzió) szervrendszeri kategória	Nemkívánatos hatás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	haematuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	pénisz haemorrhagia, haemospermia, gynaecomastia
Nem ismert	priapismus, fokozott erectio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	pyrexia

*Ezeket a nemkívánatos eseményeket/mellékhatásokat olyan férfi betegeknél jelentették, akik erectilis dysfunctiójuk kezelésére szildenafilfil szedtek.

Gyermekek és serdülők

1-17 éves pulmonalis arteriás hypertonias betegek körében Revatio-val végzett placebokontrollos vizsgálatokban összesen 174 beteget naponta háromszor alacsony dózissal (10 mg > 20 kg testtömegű betegeknél; ≤ 20 kg testtömegű beteg nem kapott alacsony dózist), közepes dózissal (10 mg ≥ 8-20 kg testtömegű betegeknél; 20 mg ≥ 20-45 kg testtömegű betegeknél; 40 mg > 45 kg testtömegű betegeknél) vagy magas dózissal (20 mg ≥ 8-20 kg testtömegű betegeknél; 40 mg ≥ 20-45 kg testtömegű betegeknél; 80 mg > 45 kg testtömegű betegeknél) Revatio kezelési séma szerint kezelték, és 60 beteg placebokezelésben részesült.

A mellékhatás-profil ebben a gyermekgyógyászati vizsgálatban megegyezett a felnőtteknél tapasztalttal (lásd fent). A leggyakoribb mellékhatások, amelyek a Revatio-val kezelt betegek körében jelentkeztek (≥ 1% gyakorisággal, kombinált dózis esetén) és > 1%-kal gyakoribbak voltak, mint a placebo esetében: a láz, a felső légúti fertőzés (mindegyik 11,5%), a hányás (10,9%), a fokozott erectio (többek között spontán penis erectio fiú vizsgálati alanyoknál) (9,0%), a hányinger, a bronchitis (mindegyik 4,6%), a pharyngitis (4,0%), a orrfolyás (3,4%), a pneumonia és a rhinitis (mindegyik 2,9%) volt.

A rövid távú, placebokontrollos vizsgálatban kezelt 234 gyermekgyógyászati beteg közül 220 vett részt a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. Azok a vizsgálati alanyok, akik a szildenafilfil-kezelést kapták, folytatták ugyanazt az adagolási rendet, míg azokat, akik a rövid távú vizsgálatban a placebo csoport tagjai voltak, random módon állították át szildenafilfil-kezelésre.

A rövid távú és a hosszú távú vizsgálatok alatt jelentett leggyakoribb mellékhatások általában hasonlóak voltak a csupán a rövid távú vizsgálat alatt megfigyeltekhez. A szildenafilfil-kezelést 229 vizsgálati alany > 10%-ánál jelentett mellékhatások (kombinált dóziscsoport, beleértve 9 beteget, akik nem folytatták hosszú távon a vizsgálatot) a következők voltak: felső légúti fertőzés (31%), fejfájás (26%), hányás (22%), bronchitis (20%), pharyngitis (18%), láz (17%), hasmenés (15%) és influenza, epistaxis (mindkettő 12%). Ezek közül a mellékhatások közül a legtöbb enyhének vagy közepesen súlyosnak minősült.

Súlyos nemkívánatos eseményt a szildenafilfil-t szedő 229 vizsgálati alany közül 94 (41%) esetén jelentettek. A 94 vizsgálati alany közül, akiknél súlyos nemkívánatos eseményt jelentettek 14/55 (25,5%) az alacsony dózist kapó csoportban volt, 35/74 (47,3%) a közepes dózist kapó csoportban és 45/100 (45%) a magas dózist kapó csoportban volt. A leggyakoribb súlyos nemkívánatos események, melyek ≥ 1% gyakorisággal fordultak elő a szildenafilfil-t szedő (kombinált dózisok) betegeknél a következők voltak: pneumonia (7,4%), szívelégtelenség, pulmonalis hypertonia (mindkettő 5,2%), felső légúti fertőzés (3,1%), jobb kamra elégtelenség, gastroenteritis (mindegyik 2,6%), sycopa, bronchitis, bronchopneumonia, pulmonalis arteriás hypertonia (mindegyik 2,2%) mellkasi fájdalom, fogszuvasodás (mindkettő 1,7%) illetve kardiogén sokk, vírus okozta gastroenteritis, húgyúti infekció (mindegyik 1,3%).

A következő súlyos mellékhatásokat a kezeléssel összefüggőnek találták: enterocolitis, convulsio, túlérzékenység, stridor, hypoxia, neuroszenzoriális sükettség és ventricularis arrhythmia.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Önkéntesen végzett vizsgálatok során, legfeljebb 800 mg-os egyszeri adagok alkalmazását követően az alacsonyabb dózisszinteken már észleltékhez hasonló nemkívánatos hatások jelentkeztek, azonban gyakoriságuk és súlyosságuk fokozódott. 200 mg-os egyszeri adagok mellett a nemkívánatos hatások (fejfájás, kipirulás, szédülés, dyspepsia, orrdugulás és látászavar) előfordulási gyakorisága növekedett.

Túlادagolás esetén a szükségletnek megfelelő, szokásos tüneti kezelést kell alkalmazni. Hemodialízis várhatóan nem gyorsítja meg a szer kiürülését, mivel a szildenafilil nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, és nem ürül a vizelettel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Urológiai készítmények, az erectilis dysfunctio kezelésére használt szerek, ATC kód: G04B E03

Hatásmechanizmus

A szildenafilil erős és szelektív inhibitora a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) specifikus 5-ös típusú foszfodiészteráznak (PDE5), ahol az, a cGMP lebontásáért felelős. Ez az enzim a penis corpus cavernosumon kívül a tüdő érrendszerében is jelen van. Ezért a szildenafilil a pulmonalis erek simaizomsejtjeiben emeli a cGMP-szintet, ami azok relaxációjához vezet. A pulmonalis arteriás hypertóniás betegeknél ez a pulmonalis erek vasodilatációjához, és kisebb mértékben a szisztémás erek vasodilatációjához vezet.

Farmakodinámiás hatások

In vitro vizsgálatok során megállapították, hogy a szildenafilil szelektíven kötődik a PDE5-höz. Jóval erősebben kötődik a PDE5-höz, mint más ismert foszfodiészterázokhoz. Szelektivitása tízszer akkora, mint a PDE6-hoz, ami a retina fototransduktíós anyagcsereújtjában vesz részt. 80-szor szelektívebben kötődik, mint a PDE1-hez, ill. több mint 700-szor szelektívebben, mint a PDE2, -3, -4, -7, -8, -9, -10 és -11 izoenzimhez. Kiemelendő, hogy a szildenafilil 4000-szer szelektívebben kötődik a PDE5-höz, mint a szívizomzat kontraktilitásának szabályozásában részt vevő cAMP-specifikus PDE3-hoz.

A szildenafilil a szisztémás vérnyomás enyhe és átmeneti csökkenését idézi elő, ami az esetek többségében klinikai hatásban nem nyilvánul meg. Napi háromszor 80 mg tartós adagolását követően szisztémás hypertóniában szenvedő betegeknél a mért systolés és diastolés vérnyomásban bekövetkezett átlagos csökkenés 9,4 Hgmm, illetve 9,1 Hgmm volt a kiindulási értékhez képest. Naponta háromszor 80 mg tartós adagolását követően pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a vérnyomás kisebb mértékű csökkenését figyelték meg (mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás csökkenése 2 Hgmm volt). A javasolt naponta háromszor 20 mg-os adagnál sem a systolés, sem a diastolés vérnyomásértékekben nem volt észlelhető csökkenés.

Egészséges önkénteseknél a 100 mg-ig emelt, egyszeri *per os* dózisú szildenafilil nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az EKG-ra. Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél napi háromszor 80 mg tartós adagolását követően nem számoltak be klinikailag jelentős EKG-elváltozásról.

súlyos koszorúér-betegségben (coronary artery disease, CAD) szenvedő 14 beteg esetén (akiknél legalább egy coronaria több mint 70%-os stenosisa állt fenn) a szildenafil egyszeri 100 mg-os dózisa hemodinamikai hatásának vizsgálata során az átlagos nyugalmi systolés és diastolés vérnyomás az alapértékhez képest 7%-kal, illetve 6%-kal csökkent. Az átlagos pulmonalis systolés vérnyomás 9%-kal csökkent. A szildenafil perctérfogatot befolyásoló hatást nem mutatott, és nem károsította a sztenotizált koszorúerekben a vérátáramlást.

A 100 mg-os egyszeri dózis adását követően 1 óra múlva ritkán a szín-megkülönböztetés (kék/zöld színlátás) kismértékű és átmeneti zavarát mutatták ki Farnsworth-Munsell 100 színárnyalat tesztel; 2 órával a gyógyszeradag bevétele után azonban ez már nem volt észlelhető. A színlátás zavara feltehetően a retina fototransduktíós kaskádjának működéséhez szükséges PDE6 enzim gátlásából ered. A szildenafil nem befolyásolja a látásélességet vagy a fénykontraszt-érzékelést. Egy kis betegszámú, placebokontrollos vizsgálatban dokumentált korai öregkori macula degenerációban szenvedő betegekben (n=9) a szildenafil (100 mg egyszeri adagja) nem okozott lényeges változásokat a látásvizsgálatok értékeiben (látásélesség, Amsler-rács, szimulált közlekedési fények színmegkülönböztetése, Humphrey-féle látótér és fotostressz vizsgálat).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hatásosság felnőtteknél, pulmonalis arteriás hypertóniás (PAH) betegeknél

Egy randomizált, kettősvak, placebokontrollos vizsgálatba 278 primer pulmonalis arteriás hypertóniás beteget, PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő beteget, valamint veleszületett szívfejlődési zavar műtéti megoldása után kialakuló pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő beteget vontak be. A betegeket random módon a négy kezelési csoport egyikébe osztották: placebo, 20 mg szildenafil, 40 mg szildenafil vagy 80 mg szildenafil naponta háromszor. A 278 randomizált beteg közül 277 kapott legalább egy dózist a vizsgált szerből. A vizsgálati populációban 68 férfi (25%) és 209 nő (75%) volt, átlagéletkoruk 49 év volt (18-81 év), és a vizsgálat megkezdésekor a 6-perces séta-teszt során megtett járástávolságok két szélsőértéke 100 m és 450 m volt (átlag: 344 m). A vizsgálatba bevontakból 175 betegnél (63%) primer pulmonalis hypertóniát, 84-nél (30%) kötőszöveti betegséggel társult pulmonalis arteriás hypertóniát (PAH), 18-nál (7%) pedig veleszületett szívfejlődési zavar műtéti megoldásával társult pulmonalis hypertóniát diagnosztizáltak. A legtöbb beteg a WHO funkcionális beosztása szerinti II. stádiumban (107/277, 39%) vagy III. stádiumban (160/277, 58%) volt, a közepes kezdeti, 6-perces séta-teszt járástávolságuk 378 ill. 326 m volt; kevesebb beteg volt I. stádiumban (1/277, 0,4%) vagy IV. stádiumban (9/277, 3%) az alapvizitkor. Azokat a betegeket, akiknek bal kamrai ejekciós frakciójuk <45%, vagy bal kamra megrövidülési frakciója <0,2 volt, nem vizsgálták.

A betegek a bázisterápia mellé, ami antikoaguláns, digoxin, kalciumcsatorna-blokkolók, diuretikumok vagy oxigén kombinációjából állhatott, szildenafil (vagy placebót) kaptak. A prosztaciklin, prosztaciklin-analógok és endotelin-receptor antagonisták alkalmazása nem volt megengedett, valamint az arginin pótlás sem, mint kiegészítő kezelés. Az előzőleg eredménytelen bozentán-kezelést kapott betegeket kizárták a vizsgálatból.

Az elsődleges hatékonysági végpont a 6-perces járástávolságban a vizsgálat megkezdéséhez képest a 12. hétre bekövetkezett változás volt. A 6-perces járástávolságban mindhárom szildenafil-dóziscsoport esetén statisztikailag szignifikáns növekedést figyeltek meg a placebohoz képest. A placebo korrigált járástávolság növekedés 45 méter ($p < 0,0001$), 46 méter ($p < 0,0001$) és 50 méter ($p < 0,0001$) volt a 20 mg-os, a 40 mg-os, illetve a 80 mg-os szildenafil-dózisok esetén. A szildenafil-dózisok között nem tapasztaltak jelentős hatásbeli különbséget. Azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor mért 6-perces járástávolsága < 325 m volt, a hatásosság növekedését figyelték meg magasabb dózisoknál (a placebo korrigált járástávolság növekedés 20 mg-os dózisonál 58 méter, 40 mg-os dózisonál 65 méter, 80 mg-os dózisonál 87 méter volt).

A WHO funkcionális beosztása alapján elemezve a 20 mg-os adagot kapó csoportban a 6-perces járástávolság statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg. A II. stádiumban 49 méteres ($p < 0,0007$), a III. stádiumban 45 méteres ($p < 0,0031$), placebo korrigált növekedést figyeltek meg.

A járástávolság növekedése a kezelés 4. hetében nyilvánvalóvá vált, és ez a hatás a kezelés 8. és 12. hetében is fennmaradt. Az eredmények általában megegyezők voltak az aetiológia (elsődleges és kötőszöveti betegséggel társult PAH), WHO funkcionális beosztás, nem, rassz, földrajzi elhelyezkedés, közepes PAP és PVRI szerint meghatározott alcsoportokban.

A szildenafilfil kapó betegeknel minden dózis esetén az átlagos pulmonalis arteriás nyomás (mean pulmonary arterial pressure – mPAP) és pulmonalis vascularis rezisztencia (pulmonary vascular resistance – PVR) statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték a placebo kezelést kapó betegekhez képest. A placebo-ra korrigált kezelési hatás az mPAP tekintetében napi háromszor 20 mg-os szildenafilfil-dózis esetén $-2,7$ Hgmm ($p = 0,04$), napi háromszor 40 mg dózis esetén $-3,0$ Hgmm ($p = 0,01$), napi háromszor 80 mg dózis esetén $-5,1$ mm Hg ($p < 0,0001$) volt. A placebo-ra korrigált kezelési hatás a PVR tekintetében napi háromszor 20 mg-os szildenafilfil-dózis esetén -178 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), napi háromszor 40 mg dózis esetén -195 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$), napi háromszor 80 mg dózis esetén -320 dyne.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) volt. A PVR-ben észlelt százalékos csökkenés a 20 mg, 40 mg, 80 mg szildenafilfilal való kezelés 12. hetében arányosan nagyobb volt (11,2%, 12,9%, 23,3%), mint a szisztémás vascularis rezisztencia (SVR) esetén észlelt csökkenés (7,2%, 5,9%, 14,4%). A szildenafilfil mortalitásra gyakorolt hatása nem ismert.

A 12. héten a placebohoz képest (7%) a betegek nagyobb arányánál javult legalább egyvel a WHO funkcionális beosztása szerinti stádium minden szildenafilfil-dóziscsoportban (20 mg szildenafilfil kapó betegek esetén 28%, 40 mg-ot kapók esetén 36%, 80 mg-ot kapók esetén 42%). A megfelelő esélyhányadosok 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) és 5,75 ($p < 0,0001$) voltak.

Hosszú távú túlélési adatok a korábban nem kezelt populációban

A pivotális vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszú távú, nyílt, meghosszabbított vizsgálatban történő részvételre. A 3. évben a betegek 87%-a kapott napi háromszor 80 mg-os dózist. Összesen 207 beteget kezeltek Revatio-val a pivotális vizsgálatban, és a hosszú távú túlélési státuszukat legalább a 3. évig értékelték. Ebben a populációban a Kaplan-Meier-féle becslés az 1 éves túlélés esetén 96%, a 2 éves túlélés esetén 91%, a 3 éves túlélés esetén 82% volt. A WHO funkcionális beosztása szerint a vizsgálat megkezdésekor II. stádiumba sorolt betegek 1 éves túlélése 99%, 2 éves túlélése 91%, 3 éves túlélése 84% volt, és a vizsgálat megkezdésekor a WHO funkcionális beosztása szerinti III. stádiumba sorolt betegek 1 éves túlélése 94%, 2 éves túlélése 90%, 3 éves túlélése 81% volt.

Hatásosság felnőtteknél, pulmonalis arteriás hypertóniás (PAH) betegeknel (epoprosztenollal kombinációban alkalmazva):

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 267 betegen, akiknek állapotát intravénás epoprosztenollal stabilizálták. A PAH betegek között szerepeltek olyanok, akik primer pulmonalis arteriás hypertóniában (212/267, 79%) illetve PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben (55/267, 21%) szenvedtek. A legtöbb beteg a vizsgálat kezdetekor a WHO funkcionális beosztása szerinti II. (68/267, 26%) vagy III. (175/267, 66%) stádiumban volt; néhány beteg I. (3/267, 1%) vagy IV. (16/267, 6%) stádiumban; néhány beteg esetében (5/267, 2%) a WHO funkcionális beosztása szerinti stádium ismeretlen volt. Amikor intravénás epoprosztenollal való kombinációt alkalmaztak, a betegeket placebo-ra vagy szildenafilfilra randomizálták (előre rögzített titrálás szerint napi háromszor 20 mg-mal kezdve, majd a tolerabilitás függvényében napi háromszor 40 mg-ra illetve 80 mg-ra emelve).

Az elsődleges hatásossági végpont a 6-perces sétatávolságban a 16 hétre bekövetkezett változás volt a kiindulási értékhez képest. A 6-perces sétatávolságra vonatkozóan a szildenafilfilnak statisztikailag szignifikáns előnye volt a placeboval szemben. Átlagosan 26 m-es placebo-ra korrigált sétatávolság növekedést figyeltek meg a szildenafilfil-kezelés javára (95%-os CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). Azon betegeknel, akiknel a kiindulási sétatávolság ≥ 325 méter volt, a terápiás hatás 38,4 méter volt a szildenafilfil javára, azon betegeknel pedig, akiknel a kiindulási sétatávolság < 325 méter volt, a terápiás hatás 2,3 méter volt a szildenafilfil javára. Primer PAH-ban szenvedő betegeknel a terápiás hatás 31,1 méter volt, szemben a PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő betegeknel megfigyelt 7,7 méterrel. Ezen randomizációs alcsoportok közti eredménykülönbség véletlenül is jelentkezhetett, figyelembe véve a minta korlátozott méretét.

A szildenafilnal kezelt betegeknel az átlagos pulmonalis arteriás nyomás statisztikailag jelentős csökkenését értek el, a placebóval kezelttekkel szemben. A szildenafil kezelés javára átlagosan -3,9 Hgmm-es- placebóra korrigált terápiás hatást figyeltek meg (95%-os CI: -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$). Az egyik másodlagos végpont a klinikai állapotrosszabbodásig eltelt idő volt, melyet a randomizációtól egy klinikai állapotrosszabbodást jelző esemény (halál, tüdőtranszplantáció, bozentán-kezelés megkezdése vagy az epoprosztenol-kezelés módosítását igénylő klinikai állapotrosszabbodás) első jelentkezéséig eltelt időként határoztak meg. A szildenafil-kezelés a placebóhoz képest szignifikánsan meghosszabbította a PAH klinikai rosszabbodásig eltelt időt ($p = 0,0074$). A placebocsoportban 23 vizsgálati alanyánál (17,6%), a szildenafil-csoportban 8 vizsgálati alanyánál (6,0%) jelentkezett klinikai állapotrosszabbodást jelző esemény.

Hosszú távú túlélési adatok az epoprosztenol háttérvizsgálatban

Az epoprosztenolt kiegészítő terápiaként alkalmazó vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszú távú, nyílt vizsgálatba való belépésre. A harmadik évben a betegek 68%-a kapott napi háromszor 80 mg-os dózist. Az eredeti vizsgálatban összesen 134 beteget kezeltek Revatio-val, és a hosszú távú túlélési státuszukat legalább 3 éven keresztül értékelték. Ebben a populációban a Kaplan-Meier féle becslés 1 év túlélés esetén 92%, 2 év túlélés esetén 81%, 3 év túlélés esetén 74% volt.

Hatásosság és biztonságosság PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknel (bzentánnal kombinált alkalmazáskor)

Randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 103 olyan, PAH-ban (a WHO funkcionális beosztása szerint II-es és III-as stádiumú) szenvedő klinikailag stabil állapotú beteggel, akik legalább három hónapja bozentán-kezelést kaptak. A PAH-betegek között voltak primer PAH-ban, valamint PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedők is. A betegeket placebóra vagy szildenafilra (naponta háromszor 20 mg) randomizálták, bozentán-kezeléssel (naponta kétszer 62,5–125 mg) kombinálva. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig a 6 perces járástávolságban elért változás volt. Az eredmények azt mutatják, hogy a 6 perces járástávolságot tekintve a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított átlagos változásban nincs lényeges különbség a 20 mg szildenafil és a placebo között: 13,62 m (95%-os CI: -3,89 – 31,12) vs. 14,08 m (95%-os CI: -1,78 – 29,95), a fenti sorrendben).

Különbséget figyeltek meg a 6 perces járástávolság tekintetében a primer PAH-ban szenvedő betegek és a PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő betegek között. A primer PAH-ban szenvedő 67 betegnel a vizsgálat megkezdésétől számított átlagos változás 26,39 m (95%-os CI: 10,70 – 42,08; szildenafil-csoport), illetve 11,84 m (95%-os CI: -8,83 – 32,52; placebocsoport) volt. A PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő 36 beteg esetében azonban a vizsgálat megkezdésétől számított átlagos változás -18,32 m (95%-os CI: -65,66 – 29,02; szildenafil-csoport) és 17,50 m (95% CI: -9,41 – 44,41) placebocsoport) volt.

Összességében a nemkívánatos események általában hasonlóak voltak a két kezelési csoportban (szildenafil és bozentán együtt vs. szildenafil önmagában), és összhangban voltak a monoterápiában alkalmazott szildenafil ismert biztonságossági profiljával (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A mortalitásra gyakorolt hatás PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknel

A szildenafil különböző dózisainak a PAH-ban szenvedő felnőttek mortalitására gyakorolt hatását kutató vizsgálatot azt követően végezték el, hogy a gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a szildenafil nagy dózisban – a testtömeg alapján – naponta háromszor szedő gyermekgyógyászati betegek esetében fokozott halálozási kockázatot figyeltek meg az alacsonyabb dózist szedőkhöz képest (lásd alább: Gyermekek és serdülők – Pulmonalis artériás hypertonia – A hosszú távú kiterjesztés adatai).

A vizsgálat egy randomizált, kettős vak, parallel csoportos vizsgálat volt, amelyet 385, PAH-ban szenvedő felnőtt bevonásával végeztek. A betegeket random módon, 1:1:1 arányban az alábbi 3 adagolási csoportba osztották (napi háromszor 5 mg (az ajánlott dózis negyede), napi háromszor 20 mg (ajánlott dózis) és 80 mg (az ajánlott dózis négyszerese)). Összességében a betegek többsége

(83,4%) még nem kapott korábban PAH-kezelést. A legtöbb betegnél (71,7%) a PAH etiológiája idiopathiás volt. A leggyakoribb WHO funkcionális beosztás a III. stádium volt (a betegek 57,7%-a). Mindhárom kezelési csoport jól kiegyensúlyozott volt a PAH-kezelés és a PAH etiológiája, valamint a WHO funkcionális osztályok kategóriái tekintetében.

A mortalitási ráta 26,4% (n = 34) a naponta háromszor 5 mg dózissal kezeltek esetében, 19,5% (n = 25) a naponta háromszor 20 mg-os dózist szedők esetében, és 14,8% (n = 19) a naponta háromszor 80 mg-os dózis esetében.

Gyermekek és serdülők

Pulmonalis artériás hypertonia

Egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos, parallel csoportos, különböző dózistartományokban végzett dózis-válasz vizsgálatban összesen 234, 1-17 éves beteget kezeltek. A betegek (38% fiú és 62% lány) testtömege ≥ 8 kg volt, és primer pulmonalis hypertóniában (PPH) [33%] vagy a veleszületett szívbetegséghez társult másodlagos PAH-ban [szisztémás-pulmonalis shunt 37%, műtéti korrekció 30%] szenvedtek. Ebben a vizsgálatban 234 betegből 63 (27%) 7 évesnél fiatalabb (alacsony szildenafil-dózis = 2; közepes dózis = 17; magas dózis = 28; placebo = 16), 171 pedig (73%) 7 éves vagy annál idősebb volt (alacsony szildenafil-dózis = 40; közepes dózis = 38; valamint magas dózis = 49; placebo = 44). A legtöbb beteg a vizsgálat megkezdésekor a WHO funkcionális beosztása szerint I. (75/234, 32%) vagy II. stádiumú (120/234, 51%) volt. Kevesebb beteg volt III. (35/234, 15%) vagy IV. stádiumú (1/234, 04%) . Néhány (3/234, 1,3%) betegnél a WHO funkcionális beosztás nem volt ismert.

A betegek korábban nem kaptak specifikus PAH kezelést, és a vizsgálatban nem volt megengedett prosztaciklin, prosztaciklin-analógok és endotelin-receptor antagonisták alkalmazása, továbbá nem adhattak a kezeléshez arginint, nitrátokat, alfa-blokkolókat és erős CYP450 3A4-gátlókat.

A vizsgálat elsődleges célja a 16-hetes krónikus *per os* szildenafil-kezelés hatásosságának értékelése volt gyermekgyógyászati betegeknél a terheléses kapacitás növelésének érdekében, melyet a Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) teszttel mértek azoknál a betegeknél, akik fejlettségükből adódóan képesek elvégezni ezt a tesztet (n=115). A másodlagos végpontba a haemodinamikai paraméterek és a tünetek értékelése, a WHO funkcionális beosztás, a háttérkezelés változása és az életminőség mérése tartozott.

A betegeket három szildenafil kezelési csoportba osztották (alacsony [10 mg], közepes [10-40 mg] vagy magas dózissal [20-80 mg] Revatio kezelési séma alapján, melyet naponta háromszor adtak), vagy placebót kaptak. A csoporton belül a ténylegesen alkalmazott dózis a testtömegtől függött (lásd 4.8 pont). A vizsgálat megkezdésekor szupportív gyógyszeres kezelést (antikoagulánsok, digoxin, kalciumcsatorna blokkolók, diuretikumok és/vagy oxigén) kapott betegek aránya hasonló volt a kombinált szildenafil- (47,7%) és placebocsoportban (41,7%).

Az elsődleges végpont a vizsgálat megkezdésétől 16. hétig CPET-teszttel mért, a csúcs VO_2 -ben a kombinált dózissal csoportokban bekövetkezett, placebóra korrigált százalékos változás volt (lásd 2. táblázat). A 234 betegből 106-ot (45%) lehetett CPET-teszttel értékelni, ezek azok a 7 éves vagy annál idősebb betegek voltak, akik fejlettségükből adódóan képesek voltak a teszt elvégzésére. A < 7 éves betegek (szildenafil kombinált dózis = 47; placebo = 16) csak a másodlagos végpont szerinti értékelésre voltak alkalmasak. A vizsgálat megkezdésekor átlagos felhasznált oxigén (VO_2) csúcserőértékek összehasonlíthatóak voltak a szildenafil kezelési csoportok között (17,37-18,03 ml/ttkg/min), és kissé magasabbak voltak a placebo-csoportban (20,02 ml/ttkg/min). A fő elemzés (kombinált dózissal csoportok vs. placebo) eredményei nem voltak statisztikailag szignifikánsak (p = 0,056) (lásd 2. táblázat). A becsült különbség a közepes szildenafil-dózis és a placebo között 11,33% volt (95%-os CI: 1,72-20,94) (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A VO₂ csúcserőértékben bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított, placeboá korrigált %-os változás a hatóanyaggal kezelt csoportban

Kezelési csoport	Becsült különbség	95%-os konfidencia intervallum
Alacsony dózis (n = 24)	3,81	-6,11; 13,73
Közepes dózis (n = 26)	11,33	1,72; 20,94
Magas dózis (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Kombinált dózisú csoportok (n = 77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19; 15,60

n = 29 a placebocsoportban

A becslések kovariancia analízisen alapulnak a vizsgálat megkezdésekor mért VO₂, etiológia és testtömegcsoport variánsok alapján módosítva

Dózisfüggő javulást figyeltek meg a pulmonalis vascularis rezisztencia indexben (PVRI) és átlagos pulmonalis arteriális nyomásban (mean pulmonary arterial pressure – mPAP). A közepes dózisú szildenafil-csoport 18%-os (95%-os CI: 2%-32%), a magas dózisú szildenafil-csoport 27%-os (95%-os CI: 14%-39%) csökkenést mutatott a PVRI-ben a placebohoz képest, míg az alacsony dózisú szildenafil-csoportban nem mutatott jelentős eltérést a placebocsoportéhoz képest (2% különbség). A placeboval összehasonlítva a közepes dózisú szildenafil-csoport -3,5 Hgmm (95%-os CI: -8,9%; 1,9) változást jelzett az mPAP-értékben a kiinduláshoz képest, a magas dózisú pedig -7,3 Hgmm-t (95%-os CI: -12,4, -2,1), míg az alacsony dózisú csoport csak kis különbséget mutatott a placebohoz képest (1,6 Hgmm-es különbség). A cardialis index placebohoz viszonyított javulását figyelték meg mindhárom szildenafil-csoportban, az alacsony dóziscsoportban 10%-os, a közepes dóziscsoportban 4%-os, a magas dóziscsoportban pedig 15% javulás volt megfigyelhető.

A funkcionális beosztásban csak a magas dózisú szildenafil-csoportban lévő betegeknél volt megfigyelhető, a placebohoz viszonyított jelentős változás. Az esélyhányados a placebohoz hasonlítva az alacsony dózisú szildenafil-csoportban 0,6 (95%-os CI: 0,18; 2,01), a közepes dóziscsoportban 2,25 (95%-os CI: 0,75; 6,69), míg a magas dóziscsoportban 4,52 (95%-os CI: 1,56; 13,10) volt.

A hosszú távú kiterjesztés adatai

A rövid távú, placebo-kontrollos vizsgálatban kezelt 234 gyermekgyógyászati beteg közül 220 vett részt a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. Azokat a vizsgálati alanyokat, akik a rövid távú vizsgálat placebo-csoportjában voltak, random módon állították át szildenafil-kezelésre; a ≤ 20 kg testtömegű betegeket a közepes vagy a magas dózisú csoportba léptették be (1:1 arányban), míg a > 20 kg testtömegű betegeket az alacsony, a közepes vagy a magas dózisú csoportba léptették be (1:1:1 arányban). A szildenafil-kezelésben részesülő összesen 229 vizsgálati alany közül 55 került az alacsony, 74 a közepes, 100 pedig a magas dózisú csoportba. A rövid távú és a hosszú távú vizsgálat alatt a teljes kezelési időtartam a kettős vak szakasz kezdetétől kezdve az egyes alanyoknál 3 és 3129 nap között volt. Szildenafil-kezelési csoportonként a szildenafil-kezelés időtartamának mediánértéke 1696 nap volt (kivéve azt az 5 vizsgálati alanyt, akik placebót kaptak a kettős vak szakaszban, és nem kaptak kezelést a hosszú távú vizsgálatban).

A túlélés Kaplan-Meier féle becslése a 3. évben azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor a testtömege > 20 kg volt, az alacsony dóziscsoportban 94%, a közepes dóziscsoportban 93%, a magas dóziscsoportban pedig 85% volt. Azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor mért testtömege ≤ 20 kg volt, a túlélés becslése a közepes dóziscsoportban 94%, a magas dóziscsoportban 93% volt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A vizsgálat elvégzésének ideje alatt, összesen 42 halálesetet jelentettek, amelyek kezelés során vagy a túlélés kezelés utáni követése részeként kerültek bejelentésre. 37 haláleset azt megelőzően történt, hogy a dózis alacsonyabbra titrálásáról döntött volna az adatokat monitorozó tanács, a szildenafil-dózisemelés esetén megfigyelt aránytalan mortalitásra alapozva. A 37 haláleset a következő arányban

(%) fordult elő: 5/55 (9,1%) a szildenafilfil alacsony dózisban szedő betegcsoportban, 10/74 (13,5%) a szildenafilfil közepes dózisban szedő betegcsoportban és 22/100 (22%) a szildenafilfil magas dózisban szedő betegcsoportban. További 5 halálesetet jelentettek utólagosan. A halálesetek oka összefüggött a pulmonalis arteriás hypertóniával. Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a javasoltnál magasabb dózisokat nem szabad alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A VO_2 csúcsértéket a placebokontrollos vizsgálat megkezdését követő egy év múlva értékelték. Azok a szildenafilfilal kezelt betegek (59/114; 52%), akik fejlettségükből adódóan képesek voltak elvégezni a CPX tesztet, nem mutattak a VO_2 csúcsértékben bekövetkező, a szildenafilfil-kezelés megkezdéséhez viszonyított semmiféle csökkenést. Hasonlóan, a szildenafilfil kapó 229 betegből 191-nek (83%) az egy éves felmérés szerint nem változott vagy javult a WHO szerinti funkcionális beosztása.

Perzisztáló pulmonalis hypertonia újszülötteknél

59 újszülött részvételével randomizált, kettős vak, kétkaros, párhuzamos csoportos, placebokontrollos vizsgálatot végeztek; az újszülöttek perzisztens pulmonalis hypertóniával (PPHN) vagy hypoxiás légzéselégtelenséggel (HRF) és PPHN kockázatával rendelkeztek > 15 és < 60 közötti oxigenizációs index (OI) mellett. Az elsődleges célkitűzés az iv. szildenafilfil hatásosságának és biztonságosságának felmérése volt inhalációs nitrogén-monoxid (iNO) mellett alkalmazva, az önmagában alkalmazott iNO-val összehasonlítva.

Az együttes elsődleges végpontok a kezelési sikertelenség aránya, ami a PPHN-t célzó további kezelés szükségességét, az extrakorporális membránoxigenizáció (ECMO) szükségességét vagy a vizsgálat alatti halált jelentette; valamint az iNO-kezelésen lévő időtartam voltak az iv. vizsgálati készítmény megkezdését követően azoknál a betegeknél, akiknél nem volt sikertelen a kezelés. A kezelési sikertelenség aránya statisztikailag nem különbözött a két kezelési csoport között (27,6% az iNO + iv. szildenafilfil-, illetve 20,0% az iNO + placebocsoportban). A nem sikertelenül kezelt betegeknél az iNO-kezelés átlagos időtartama az iv. vizsgálati készítmény adásának megkezdésétől kezdve azonos volt a két kezelési csoportban, körülbelül 4,1 nap volt.

Kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket és súlyos nemkívánatos eseményeket az iNO + iv. szildenafilfil-csoportban 22 (75,9%) és 7 (24,1%), illetve az iNO + placebocsoportban 19 (63,3%) és 2 (6,7%) alanyánál jelentettek. A leggyakrabban jelentett, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események a hypotensio (8 [27,6%] alanyánál), hypokalaemia (7 [24,1%] alanyánál), anaemia és gyógyszermegvonási szindróma (egyenként 4 [13,8%] alanyánál) és bradycardia (3 [10,3%] alanyánál) voltak az iNO + iv. szildenafilfil-csoportban, illetve pneumothorax (4 [13,3%] alanyánál), anaemia, oedema, hyperbilirubinaemia, emelkedett C-reaktív protein és hypotensio (egyenként 3 [10,0%] alanyánál) voltak az iNO + placebocsoportban (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szildenafilfil gyorsan felszívódik. A gyógyszert éhgyomorra, szájon át adva 30-120 percen (közéérték: 60 perc) belül kialakul a maximális plazmaszint. Az abszolút orális biohasznosulás átlagértéke 41% (25-63%). A szildenafilfil napi háromszori orális adását követően a 20-40 mg-os dózistartományban dózisfüggően változik az AUC és C_{max} értéke. Napi háromszor 80 mg orális alkalmazását követően a szildenafilfil plazmaszintjének a dózisfüggőnél nagyobb növekedését figyelték meg. Pulmonalis arteriás hypertóniás betegeknél az orális biohasznosulás a szildenafilfil esetében 80 mg napi háromszori adásakor átlagosan 43 %-kal (90%-os CI: 27%-60%) magasabb volt az alacsonyabb dózisokkal összehasonlítva.

A szildenafilfil étkezés közben bevéve csökken a felszívódás üteme; átlagosan 60 perccel nő a t_{max} és átlagosan 29%-kal csökken a C_{max} értéke, azonban a mértéke nem változott jelentősen (AUC 11%-kal csökkent).

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a szildenafil átlagos eloszlási térfogata (V_{ss}) 105 liter, amely szöveti eloszlásra utal. A szildenafil átlagos maximális össz-plazmakoncentrációja dinamikus egyensúlyi állapotban, 3×20 mg-os adag szájon át történő adását követően kb. 113 ng/ml. A szildenafilnak és vérben keringő legjelentősebb, N-dezmetil metabolitjának mintegy 96%-a kötődik plazmafehérjéhez. A fehérjekötődés mértéke független a gyógyszer összkoncentrációjától.

Biotranszformáció

A szildenafilt elsősorban a máj mikroszomális enzimrendszerének CYP3A4- (fő út), kisebb mértékben a CYP2C9 (mellék út) izoenzimei metabolizálják. A szildenafil legjelentősebb keringő metabolitja N-demetilációval keletkezik. Ezen metabolit foszfodiesteráz-szelektivitási profilja hasonló a szildenafiléhoz, a PDE5-höz való in vitro affinitása pedig annak kb. 50%-a. Az N-dezmetil metabolit tovább bomlik, terminális felezési ideje kb. 4 óra. Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél az N-dezmetil metabolit plazmakoncentrációja napi 3×20 mg-os dózisban történő adagolás esetén a szildenafilénak mintegy 72%-a (ami azt jelenti, hogy ez a felelős a szildenafil farmakológiai hatásának 36%-áért). A hatékonyságra gyakorolt következményes hatása ismeretlen.

Elimináció

A szildenafil teljes-test clearance-e 41 liter/óra; amely 3-5 órás terminális felezési időnek felel meg. A szájon át vagy intravénásan adott szildenafil metabolitok alakjában, elsősorban a széklettel (az orálisan alkalmazott dózis kb. 80%-a), kisebb mértékben (az orálisan alkalmazott dózis kb. 13%-a) a vizelettel ürül.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

Idősek

Idős (65 éves vagy idősebb), egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok során a szildenafil clearance-ének csökkenését észlelték, mely a szildenafil és annak aktív N-dezmetil metabolitja plazmakoncentrációinak kb. 90%-os emelkedését okozta a fiatal (18-45 éves) egészséges önkéntesekben mértékéhez képest. A plazmafehérje kötődés korral összefüggő különbségei miatt a szabad szildenafil koncentráció következményes emelkedése kb. 40% volt.

Vesekárosodás

Enyhe, ill. közepesen súlyos (kreatinin-clearance 30-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő önkénteseken végzett vizsgálatok során az egyszeri, 50 mg-os adagban, orálisan alkalmazott szildenafil farmakokinetikai jellemzői nem módosultak. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) szenvedő önkénteseknél csökkent a szildenafil clearance értéke, mely a hasonló korú, nem vesebeteg önkéntesekhez képest átlagosan 100%-kal és 88%-kal nagyobb koncentráció-idő görbe alatti területet (AUC), ill. C_{max} értéket eredményezett. Ráadásul az N-dezmetil metabolit AUC és C_{max} értékei jelentősen, 200%, illetve 79%-kal emelkedtek súlyos veseelégtelenségben, összehasonlítva normális vesefunkciójú önkéntesekkel.

Májkárosodás

Enyhe-, ill. középsúlyos májcirrhosisban (Child-Pugh A és B stádium) szenvedő önkénteseken a szildenafil clearance csökkenését észlelték, ennek következtében a hasonló korú, nem májbeteg önkéntesekhez képest nőtt (85%-kal) a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC), ill. a C_{max} értéke (47%-kal). Továbbá az N-dezmetil metabolit AUC és C_{max} értékei jelentősen növekedtek, 154%-kal ill. 87%-kal cirrhosisos betegeknél összehasonlítva egészséges májműködésű egyénnel. Súlyosan károsodott májfunkciójú betegek esetében a szildenafil farmakokinetikai jellemzőit nem tanulmányozták.

Populációs farmakokinetikai tulajdonságok

Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a vizsgált, naponta háromszor 20-80 mg-os dózistartományban az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk 20-50%-kal magasabbak voltak, mint az egészséges önkéntesek esetén. A C_{min} kétszerese volt az egészséges önkénteseknél mért értéknek. Mindkét eredmény arra utal, hogy pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek

esetében alacsonyabb a szildenafil clearance és/vagy magasabb az orális biohasznosulás, mint egészséges önkénteseknél.

Gyermekek és serdülők

A gyermekgyógyászati vizsgálatokba bevont betegek farmakokinetikai profiljának elemzése azt mutatta, hogy gyermekeknél a testtömeg jó előrejelzője a gyógyszer-expozíciónak. A sildenafil plazmakoncentrációs felezési idejét 4,2-4,4 órára becsülték 10-70 kg testtömeg esetén, és nem mutatott semmilyen klinikailag releváns eltérést. A C_{max} -értéket egyszeri *per os* adagolt 20 mg-os sildenafil-dózis után 70 kg testtömegű betegeknél 49 ng/ml-re, 20 kg testtömegű betegeknél 104 ng/ml-re és 10 kg testtömegű betegeknél 165 ng/ml-re becsülték. A C_{max} -értéket egyszeri *per os* adagolt 10 mg-os sildenafil-dózis után 70 kg testtömegű betegeknél 24 ng/ml-re, 20 kg testtömegű betegeknél 53 ng/ml-re és 85 kg testtömegű betegeknél 165 ng/ml-re becsülték. A T_{max} -értéket körülbelül 1 órára becsülték, és csaknem független volt a testtömegtől.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Pre- és postnatalisan 60 mg/kg szildenafilnal kezelt patkány utódokban az első napon csökkent születési számot és csökkent születési súlyt, valamint csökkent 4 napos túlélést figyeltek meg a várható napi háromszori 20 mg sildenafil humán adagjainak kb. 50-szeresénél. A nem klinikai vizsgálatokban megfigyelt hatások a legmagasabb humán klinikai adagokhoz képest kellően magas dózisoknál jelentkeztek, ami miatt ezek a hatások a klinikai gyakorlatban csak kis mértékben relevánsak.

Állatoknál klinikailag releváns expozícióknál nem voltak olyan mellékhatások, melyeket ne tapasztaltak volna klinikai vizsgálatokban, és amelyek a klinikai alkalmazás során valószínűsíthetően relevanciával bírnának.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por belsőleges szuszpenzióhoz:

Szorbit (E420)

Vízmentes citromsav

Szukralóz

Nátrium-citrát (E331)

Xantán gumi

Titán-dioxid (E171)

Nátrium-benzoát (E211)

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Szőlő aroma:

Maltodextrin

Szőlőlé-koncentrátum

Arabmézga

Ananászlé-koncentrátum

Vízmentes citromsav

Természetes ízesítők

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Elkészítés után a belsőleges szuszpenzió 30 napig stabil.

6.4 Különleges tárolási előírások

Por

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Belsőleges szuszpenzió

Legfeljebb 30 °C-on vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A gyógyszer szuszpendálása utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy 125 ml-es borostyán színű üveg palack (polipropilén csavaros kupakkal) tartalma 32,27 g por belsőleges szuszpenzióhoz.

A szuszpenzió elkészítése után a palack 112 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz, melyből 90 ml szolgál az adagolásra és alkalmazásra.

Kiszerelés: 1 db palack

Minden csomagolás tartalmaz még egy polipropilén adagoló poharat (30 ml-t jelző beosztással), egy HDPE dugattyús polipropilén adagoló szájfecskendőt (3 ml-es), valamint egy LDPE, palackba nyomható adaptert.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény használatával kapcsolatos óvintézkedések

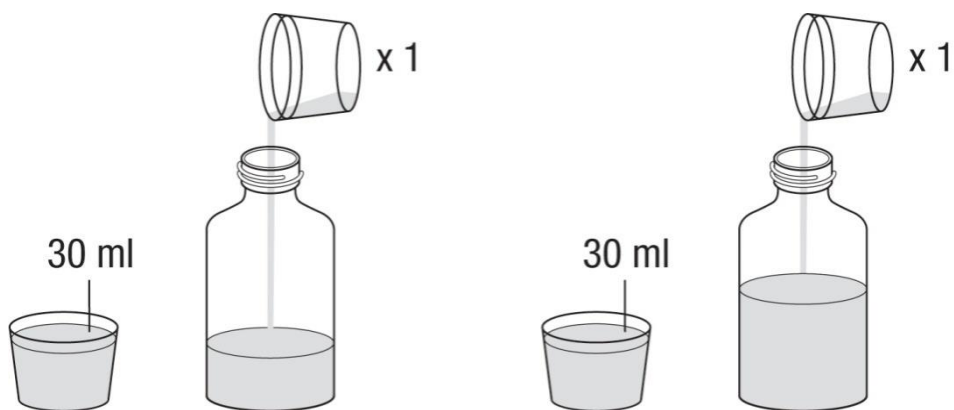
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Javasolt, hogy a betegnek történő kiadás előtt egy gyógyszerész készítse el a Revatio belsőleges szuszpenziót.

A szuszpenzió elkészítésére vonatkozó utasítások

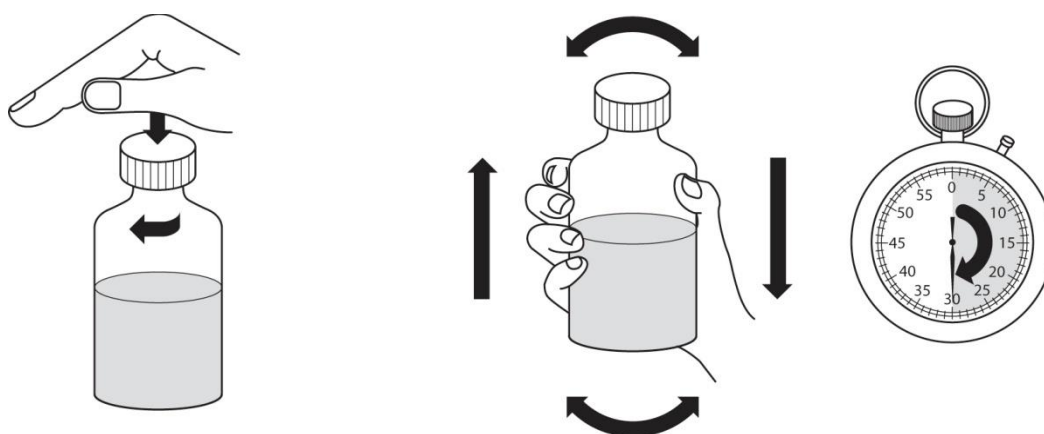
Megjegyzés: A palack tartalmának szuszpendálásához összesen 90 ml (3 x 30 ml) vizet kell alkalmazni, tekintet nélkül a beveendő dózisra.

1. A por meglazításához ütögesse meg a palackot.
2. Vegye le a kupakot.
3. Az adagoló poharat (a kartondobozban található) a jelző vonalig megtöltve, mérjen ki 30 ml vizet, majd öntse a vizet a palackba. A poharat használva újra mérjen ki 30 ml vizet, és öntse a palackba. (1. ábra)



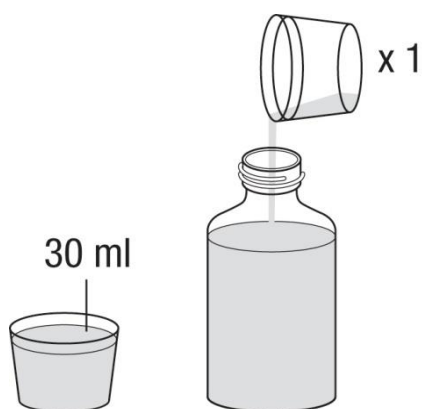
1. ábra

4. Tegye vissza a helyére a kupakot, és legalább 30 másodpercig rázza erősen a palackot. (2. ábra)



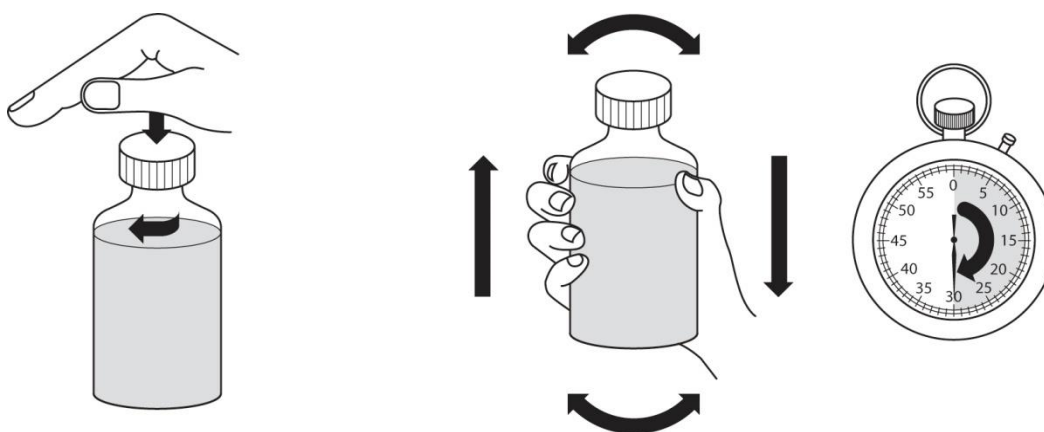
2. ábra

5. Vegye le a kupakot.
6. A poharat használva mérjen ki megint 30 ml vizet, és öntse a palackba. A szedendő dózistól függetlenül, mindig összesen 90 ml (3 x 30 ml) térfogatú vizet kell hozzáadni. (3. ábra)



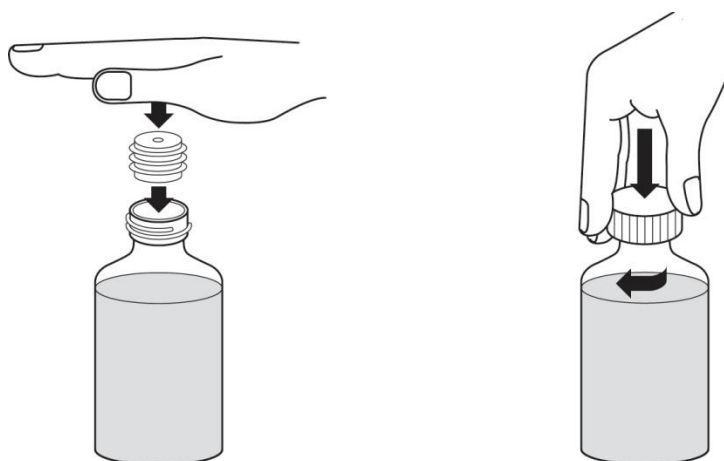
3. ábra

7. Tegye vissza a helyére a kupakot, és legalább 30 másodpercig rázza erősen a palackot. (4. ábra)



4. ábra

8. Vegye le a kupakot.
9. A palack adaptert nyomja a palack nyakába (ahogy azt az 5. ábra mutatja alább). Az adapter azért van mellékelve, hogy a palackból fel tudja tölteni gyógyszerrel az adagoló szájfecskendőt. Tegye vissza a kupakot a palackra.

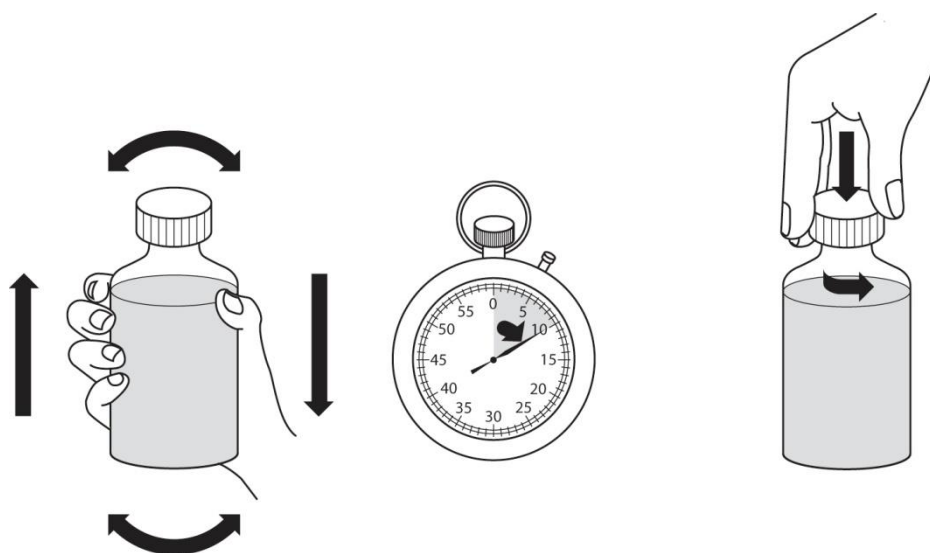


5. ábra

10. Elkészítést követően a porból egy fehér, szőlő ízű felsőleges szuszpenzió keletkezik. Írja rá a palack címkéjére az elkészített felsőleges szuszpenzió lejárati idejét (az elkészített felsőleges szuszpenzió lejárati ideje az elkészítés napjától számított 30 nap). Ezután a dátum után minden fel nem használt felsőleges szuszpenziót ki kell önteni, vagy vissza kell vinni a gyógyszerészhöz.

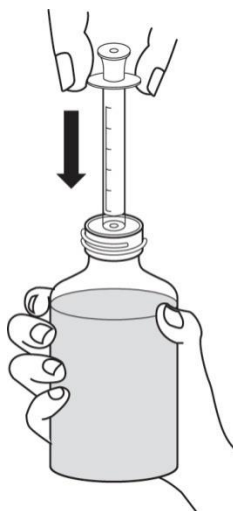
Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

1. Alkalmazás előtt legalább 10 másodpercig rázza erősen az elkészített felsőleges szuszpenziót tartalmazó, lezárt palackot. Vegye le a kupakot. (6. ábra)



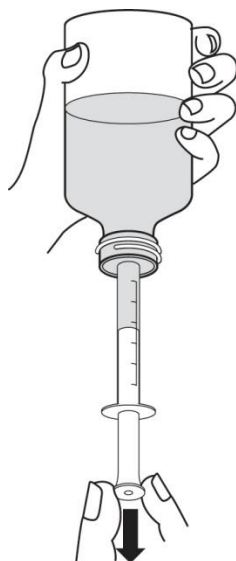
6. ábra

2. A sík felületen függőlegesen álló palackban lévő adapterbe helyezze bele az adagoló szájfecskendő hegyét. (7. ábra)



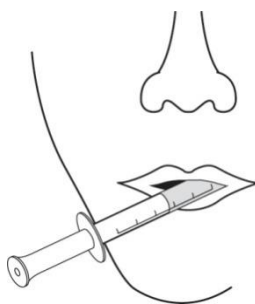
7. ábra

3. Az adagoló szájfecskendőt a helyén tartva, fordítsa a palackot fejjel lefelé. Lassan húzza ki az adagoló szájfecskendő dugattyúját addig a jelzéséig, amelyik az Ön adagját jelzi (1 ml kiszívása 10 mg-os adagnak felel meg, 2 ml kiszívása 20 mg-os adagnak felel meg). Az adag pontos kiméréséhez a dugattyú felső szélének egyvonalban kell lennie az adagoló szájfecskendő megfelelő jelzésével. (8. ábra)



8. ábra

4. Ha nagy buborékokat lát, lassan nyomja vissza a dugattyút a fecskendőbe. Ez visszajuttatja a gyógyszert a palackba. Ismétlje meg újra a 3. lépést.
5. Az adagoló szájfecskendőt még mindig a helyén tartva, fordítsa vissza a palackot álló helyzetbe. Vegye ki a palackból az adagoló szájfecskendőt.
6. Tegye az adagoló szájfecskendő csúcsát a szájba. Az adagoló szájfecskendő csúcsát irányítsa az arc belső felszíne felé. LASSAN nyomja be az adagoló szájfecskendő dugattyúját. Ne fecskendezze ki gyorsan a gyógyszert! Ha a gyógyszert gyermeknek adja, gondoskodjon róla, hogy a gyógyszer beadása előtt a gyermek ülő testhelyzetben legyen, vagy tartsa őt függőlegesen. (9. ábra)



9. ábra

7. A palack adaptert a helyén hagyva, tegye vissza a kupakot a palackra. Az alábbi utasítás szerint mossa el az adagoló szájfecskendőt.

A fecskendő tisztítása és tárolása:

1. A fecskendőt minden adag után el kell mosni. Húzza ki a dugattyút a fecskendőből, és mindkét részt mossa el vízben.
2. Szárítsa meg a két részt. Tolja vissza a dugattyút a fecskendőbe. Tartsa a gyógyszerrel együtt egy tiszta, biztonságos helyen.

A szuszpendálást követően a belsőleges szuszpenziót kizárólag a minden egyes csomagban megtalálható adagoló szájfecskendővel szabad beadni. Kérjük, a még részletesebb használati utasítását olvassa el a Betegtájékoztatóban.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/318/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. szeptember 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

20 mg filmtabletta, 0,8 mg/ml oldatos injekció és 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz

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

20 mg filmtabletta és 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Magyarország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS/DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revatio 20 mg filmtabletta
szildenafil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg szildenafil (citrát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 filmtabletta
90 x 1 db filmtabletta
300 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Revatio 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK KÖZVETLEN CSOMAGOLÁS/BUBORÉKCSOMAGOLÁS
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revatio 20 mg tabletta
szildenafil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Upjohn

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revatio 0,8 mg/ml oldatos injekció
szildenafil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,8 mg szildenafil milliliterenként (citrát formájában). 12,5 ml (10 mg szildenafil, citrát formájában)
20 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glükózt és injekcióhoz való vizet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
10 mg/12,5 ml injekciós üvegenként

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/318/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Revatio 0,8 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revatio 0,8 mg/ml oldatos injekció
szildenafil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,8 mg szildenafil milliliterenként (citrát formájában). 12,5 ml (10 mg szildenafil, citrát formájában)
20 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glükózt és injekcióhoz való vizet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
10 mg/12,5 ml injekciós üvegenként

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/318/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revatio 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
szildenafil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Elkészítést követően egy palack 1,12 g szildenafilt tartalmaz (citrát formájában), melynek teljes térfogata 112 ml.

Az elkészített szuszpenzió 10 mg szildenafilt tartalmaz milliliterenként (citrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők közé tartozik a szorbit (E420) és nátrium-benzoát (E211).
További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz.

1 db palack

1 db palackba nyomható adapter, 1 db adagoló pohár, 1 db adagoló szájfecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt jól rázza fel a palackot.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Az elkészítésre vonatkozó utasítások:

A por fellazításához ütögesse meg a palackot, majd vegye le a kupakot.

Adjon hozzá **összesen** 90 ml vizet (3×30 ml), **pontosan követve a betegtájékoztatóban leírtakat.**

Adjon hozzá 60 ml vizet és erősen rázza fel, majd a fennmaradó 30 ml-t, és ismét rázza fel. Vegye le újra a kupakot, majd a palack adaptert nyomja a palack nyakába. Megjegyzés: elkészítést követően 30 napig tartható el.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Por: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Elkészítés után: Legfeljebb 30°C-on vagy hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! Harminc nappal az elkészítés után minden megmaradt belsőleges szuszpenziót ki kell dobni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/318/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Revatio 10 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PALACK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revatio 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
szildenafil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Elkészítést követően egy palack 1,12 g szildenafilt tartalmaz (citrát formájában), melynek teljes térfogata 112 ml.
Az elkészített szuszpenzió 10 mg szildenafilt tartalmaz milliliterenként (citrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők közé tartozik a szorbit (E420) és nátrium-benzoát (E211).
További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt jól rázza fel a palackot.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

Az elkészítésre vonatkozó utasítások:

A por fellazításához ütögesse meg a palackot, majd vegye le a kupakot.

Adjon hozzá **összesen** 90 ml vizet (3 × 30 ml) **pontosan követve a betegtájékoztatóban leírtakat.**

Adjon hozzá 60 ml vizet és erősen rázza fel, majd a fennmaradó 30 ml-t, és ismét rázza fel. Vegye le újra a kupakot, majd a palack adaptert nyomja a palack nyakába. Megjegyzés: elkészítést követően 30 napig tartható el.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Por: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Elkészítés után: Legfeljebb 30°C-on vagy hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! Harminc nappal az elkészítés után minden megmaradt szuszpenziót ki kell dobni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE VAGY A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK LOGÓJA

Upjohn

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/05/318/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Revatio 20 mg filmtabletta szildenafil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Revatio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Revatio szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Revatio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Revatio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Revatio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Revatio sildenafil nevű hatóanyagot tartalmaz, ami az úgynevezett 5. típusú foszfodiészteráz- (PDE5) gátlók gyógyszer családjának tagja.

A Revatio a tüdő ereinek tágításával csökkenti a vérnyomást a tüdőben. A Revatio a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomásban (pulmonális arteriális hipertónia) szenvedő felnőttek, valamint 1-17 éves gyermekek és serdülők kezelésére szolgáló gyógyszer.

2. Tudnivalók a Revatio szedése előtt

Ne szedje a Revatio-t

- ha Ön allergiás a sildenafilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön nitrát-származékot vagy nitrogén-monoxid-képző gyógyszert, pl. amid-nitritet szed. Ezen gyógyszereket gyakran alkalmazzák a mellkasi fájdalom (angina pectoris) enyhítésére. A Revatio nagymértékben fokozhatja ezen gyógyszerek hatását. Közlje orvosával, ha Ön ilyen gyógyszereket szed. Ha nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- ha Ön riociguátot szed. Ezt a gyógyszert pulmonális artériális hipertónia (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás) és krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (a tüdő ereiben vérrögök következtében kialakuló magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák. PDE5-gátlók, mint a Revatio, fokozzák ennek a gyógyszernek a vérnyomáscsökkentő hatását. Amennyiben riociguátot szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.
- ha nemrég agyi érkatasztrófia (sztrókja), szívroham volt, illetve ha súlyos májbetegsége, vagy nagyon alacsony vérnyomása van (<90/50 Hgmm).
- ha gombás fertőzések kezelésére ketokonazolt vagy itrakonazolt, vagy ritonavirt (HIV-fertőzésre) tartalmazó gyógyszert szed.
- ha valaha előfordult Önél olyan, a szemben található ideg vérkeringési zavara miatt fellépő látásvesztés, amit nem-arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátiának neveznek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Revatio szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- betegsége nem a tüdőartériák, hanem a tüdővénák elzáródása, illetve szűkülete miatt alakult ki.
- Önnek súlyos szívbetegsége van.
- a szívében lévő, a vért kipumpáló kamrák betegek.
- tüdőereiben magas a vérnyomása.
- nyugalmi állapotban alacsony a vérnyomása.
- nagy mennyiségű folyadékot veszít a szervezete (kiszáradás), ami olyankor alakulhat ki, ha sokat izzad vagy nem iszik elegendő folyadékot. Ez bekövetkezhet olyankor, amikor lázzal, hányással vagy hasmenéssel járó betegsége van.
- Önnek ritkán előforduló örökletes szembetegsége van (retinitisz pigmentóza).
- vörösvértest-rendellenességben (sarlósejtes vérszegénység), a fehérvérsejtek rosszindulatú daganatában (leukémia), a csontvelő rákos folyamatában (mielóma multiplex) szenved, vagy ha bármilyen, a hímveszőjét érintő betegsége vagy alakbeli rendellenessége van.
- Ön jelenleg gyomorfekélyben vagy vérzékenységben (pl. hemofíliában) szenved, vagy orrvérzéssel kapcsolatos problémái vannak.
- ha merevedési zavar kezelésére való gyógyszert szed.

Amikor férfiak merevedési zavarának kezelésére alkalmazzák, akkor a PDE5-gátlókkal, köztük a szildenafilnal kapcsolatban is nem ismert gyakorisággal az alábbi, a látást érintő mellékhatásokról számoltak be: az egyik vagy mindkét szemet érintő részleges, hirtelen kialakuló, átmeneti jellegű vagy végleges látáscsökkenés vagy látásvesztés.

Ha látása hirtelen romlik vagy látásvesztést tapasztal, **hagyja abba a Revatio szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához** (lásd még 4. pont).

Férfiaknál a szildenafil bevitelét követően elhúzódó és időnként fájdalmas merevedésről számoltak be. Ha 4 óránál hosszabb ideig fennálló folyamatos merevedése van, **hagyja abba a Revatio szedését, és azonnal keresse fel a kezelőorvosát** (lásd még 4. pont).

Különleges szempontok a vese- vagy májbetegség kezelésénél

Közölje kezelőorvosával, ha Ön vese- vagy májbeteg, mivel a gyógyszeradag módosítása szükségessé válhat.

Gyermekek

Revatio nem adható 1 éves kor alatti gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a Revatio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Nitrátokat vagy nitrogén-monoxid képzőket tartalmazó gyógyszerek, például az amid-nitrit („popperek”). Ezeket a gyógyszereket gyakran adják az angina pectorisz vagy mellkasi fájdalom enyhítésére (lásd 2. pont Tudnivalók a Revatio szedése előtt).
- Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha Ön már szed riociguátot.
- A tüdőben kialakult magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. bozentán, iloproszt).
- Orbáncfü (növényi eredetű), rifampicin (bakteriális fertőzés kezelésére használják), karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál (többek között epilepszia kezelésére) tartalmú gyógyszerek.
- A véralvadás gátlására szolgáló gyógyszerek (pl. warfarin), bár ezek nem okoznak semmilyen mellékhatást.

- Eritromicin, klaritromicin, telitromicin (melyek bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok), szakvinavir (HIV-fertőzésre) vagy nefazodon (depresszió kezelésére) tartalmú gyógyszerek, mivel a gyógyszeradagjának módosítása szükségessé válhat.
- Alfa-blokkoló gyógyszer (pl. doxazosin) szed magas vérnyomás vagy prosztataproblémák kezelésére, mivel a két gyógyszer kombinációja olyan tüneteket okozhat, amelyek vérnyomáscsökkenést eredményezhetnek (pl. szédülés, zavartság).
- Szakubitril/valzartán tartalmú gyógyszerek, amelyek szívelégtelenség kezelésére szolgálnak.

A Revatio egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Amíg Revatio-kezelés alatt áll, ne fogyasszon grépfrút levét.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ne alkalmazza terhesség idején, csak ha feltétlenül szükséges.

A Revatio nem adható fogamzóképes nőknek, csak akkor, ha megfelelő fogamzásgátló módszereket alkalmaznak.

A Revatio nagyon kis mértékben jut át az anyatejbe, és nem várható, hogy károsodást okoz a csecsemőnél.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revatio szédülést és látászavarokat okozhat. Tisztában kell lennie azzal, hogy milyen hatással van Önre a készítmény, mielőtt gépjárművet vezetne, vagy gépet kezelne.

A Revatio laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Revatio nátriumot tartalmaz

A Revatio 20 mg filmtabletta kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Revatio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőtteknek a készítmény szokásos adagja: 20 mg naponta háromszor (6-8 óránként alkalmazva) étellel vagy a nélkül bevéve.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

1-17 éves gyermekek és serdülők esetében a javasolt adag 20 kg-os vagy annál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők számára naponta háromszor 10 mg, 20 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők számára naponta háromszor 20 mg, étkezéssel vagy attól függetlenül bevéve. Magasabb dózisokat gyermekeknél nem szabad alkalmazni.

Ez a gyógyszer csak a napi háromszor 20 mg adása esetén alkalmazható. Más gyógyszerformák alkalmasabbak lehetnek a beadásra az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≤ 20 kg, és más, fiatalabb betegeknél, akik nem tudják lenyelni a tablettát.

Ha az előírtnál több Revatio-t vett be

Ne vegyen be több gyógyszert annál, mint amennyit az orvos előírt Önnek.

Amennyiben az előírtnál több gyógyszert vett be, azonnal forduljon orvosához. Az előírtnál több Revatio bevétele fokozhatja az ismert mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Ha elfelejtette bevenni a Revatio-t

Ha elfelejtette bevenni a Revatio-t, vegye be, amint eszébe jut, majd folytassa a gyógyszer szedését a megszokott időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Revatio szedését

Tünetei rosszabbodhatnak, ha a Revatio-kezelést hirtelen hagyja abba. Csak orvosa tanácsára hagyja abba a Revatio szedését. Orvosa tanácsolhatja, hogy csökkentse az adagot néhány nappal azelőtt, hogy teljesen abbahagyja annak szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, abba kell hagynia a Revatio szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia (lásd még 2. pont):

- ha hirtelen kialakuló látáscsökkenést vagy látásvesztést észlel (a gyakoriság nem ismert).
- ha 4 óránál tovább tartó folyamatos merevedése van. Férfiaknál a szildenafil bevitelét követően tartós, és néha fájdalmas merevedésről számoltak be (a gyakoriság nem ismert).

Felnőttek

Klinikai vizsgálatokban nagyon gyakran jelentett (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet) mellékhatások a fejfájás, arc kipirulás, emésztési panaszok, hasmenés és fájdalom a karokban vagy lábokban.

Egyéb gyakran jelentett (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások között szerepelt: bőralatti fertőzések, influenza-szerű tünetek, gyulladás az orrmelléküregekben, a vörösvértestek alacsony száma (vérszegénység), folyadékviSSzatartás, alvászavarok, szorongás, migrén, remegés, zsibbadásszerű érzés, égő érzés, csökkent tapintás érzékelés, szemfenék bevézés, látászavarok, homályos látás, fényérzékenység, színlátás zavarai, szemirritáció, szem vérbősége/vörös szem, forgó jellegű szédülés, hörghurut, orrvézés, orrfolyás, köhögés, orrdugulás, gyomorhurut, gyomor-bél hurut, gyomorégés, aranyér, haspuffadás, szájszárazság, hajhullás, bőrvörösség, éjszakai izzadás, izomfájdalom, hátfájás és testhőmérséklet-növekedés.

Nem gyakran jelentett (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások között szerepelt: látásélesség-csökkenés, kettőslátás, szokatlan érzés a szemben, hímvesszővézés, vér a kilövellt ondóban és/vagy a vizeletben és férfiaknál emlőmegnagyobbodás.

Bőrkiütésről és hirtelen halláscsökkenésről vagy sükettség kialakulásáról és vérnyomáscsökkenésről szintén beszámoltak, ezek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Gyermekek és serdülők

A következő súlyos nemkívánatos eseményeket gyakran jelentették (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): tüdőgyulladás, szívelégtelenség, jobbszívfél-elégtelenség, szív eredetű sokk, magas vérnyomás a tüdőben, mellkasi fájdalom, ájulás, légúti fertőzés, hörghurut, vírusos gyomor- vagy bélfertőzés, húgyúti fertőzés és fogszuvasodás.

A következő, a kezeléssel összefüggő, súlyos nemkívánatos eseményeket nem gyakran jelentették (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): allergiás reakció (például bőrkiütés, az arc az ajak és a nyelv duzzanata, sípoló légzés, nehézlégzés és nyelési nehézség), görcsroham, szívritmuszavar, halláskárosodás, légszomj, az emésztőrendszer gyulladása, sípoló légzés elzárt légutak miatt.

Nagyon gyakran jelentett mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) a fejfájás, hányás, torokgyulladás, láz, hasmenés, influenza és orrvérzés volt.

Gyakran jelentett mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) a hányinger, fokozott merevedés, tüdőgyulladás és orrfolyás volt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Revatio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Revatio?

- A készítmény hatóanyaga a szildenafil. Egy tablettát 20 mg szildenafilt tartalmaz (citrát formájában).
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes), kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont „A Revatio nátriumot tartalmaz”), magnézium-sztearát. Filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E 171), laktóz (tejcukor) (lásd 2. pont „A Revatio laktózt tartalmaz”), glicerín-triacetát.

Milyen a Revatio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Revatio filmtabletta fehér és kerek alakú. A tabletták egyik oldalán „VLE”, másik oldalán „RVT 20” felirat látható. Dobozonként 90 darab, 90 x 1 tablettát egyadagos perforált buboréksomagolásban vagy 300 darab tablettát tartalmaz buboréksomagolásban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

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

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Pharma S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Revatio 0,8 mg/ml oldatos injekció szildenafil

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Revatio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Revatio beadása előtt
3. Hogyan adják be a Revatio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Revatio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Revatio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Revatio sildenafil nevű hatóanyagot tartalmaz, ami az úgynevezett 5. típusú foszfodiészteráz- (PDE5) gátlók gyógyszer családjának tagja.

A Revatio a tüdő ereinek tágításával csökkenti a vérnyomást a tüdőben. A Revatio a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomásban (pulmonális arteriális hipertónia) kezelésére szolgáló gyógyszer.

A Revatio oldatos injekció a szájon át alkalmazható Revatio helyettesítésére szolgál azoknál a betegeknél, akik átmenetileg nem tudják a Revatio filmtalettát szedni.

2. Tudnivalók a Revatio beadása előtt

Ne alkalmazza a Revatio oldatos injekciót

- ha Ön allergiás a sildenafilre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön nitrát-származékot vagy nitrogén-monoxid-képző gyógyszert, pl. amid-nitritet szed. Ezen gyógyszereket gyakran alkalmazzák a mellkasi fájdalom (angina pectoris) enyhítésére. A Revatio nagymértékben fokozhatja ezen gyógyszerek hatását. Közölje orvosával, ha Ön ilyen gyógyszereket szed. Ha nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- ha Ön riociguátot szed. Ezt a gyógyszert pulmonális artériális hipertónia (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás) és krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (a tüdő ereiben vérrögök következtében kialakuló magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák. PDE5 gátlók, mint a Revatio, fokozzák ennek a gyógyszernek a vérnyomáscsökkentő hatását. Amennyiben riociguátot szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.
- ha nemrég agyi érkatasztrófia (sztrókja), szívroham volt, illetve ha súlyos májbetegsége, vagy nagyon alacsony vérnyomása van (<90/50 Hgmm).

- ha gombás fertőzések kezelésére ketokonazolt vagy itrakonazolt, vagy ritonavirt (HIV fertőzésre) tartalmazó gyógyszert szed.
- ha valaha előfordult Önnél olyan, a szemben található ideg vérkeringési zavara miatt fellépő látásvesztés, amit nem-arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátiának neveznek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Revatio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha

- betegsége nem a tüdőartériák, hanem a tüdővénák elzáródása, illetve szűkülete miatt alakult ki.
- Önnél súlyos szívbetegsége van.
- a szívében lévő, a vért kipumpáló kamrák betegek.
- tüdőereiben magas a vérnyomása.
- nyugalmi állapotban alacsony a vérnyomása.
- nagy mennyiségű folyadékot veszít a szervezete (kiszáradás), ami olyankor alakulhat ki, ha sokat izzad vagy nem iszik elegendő folyadékot. Ez bekövetkezhet olyankor, amikor lázzal, hányással vagy hasmenéssel járó betegsége van.
- Önnél ritkán előforduló örökletes szembetegsége van (retinitisz pigmentóza).
- vörösvértest-rendellenességben (sarlósejtes vérszegénység) a fehérvérsejtek rosszindulatú daganatában (leukémia), a csontvelő rákos folyamatában (mielóma multiplex) szenved, vagy ha bármilyen, a hímveszőjét érintő betegsége vagy alakbeli rendellenessége van.
- Ön jelenleg gyomorfekélyben vagy vérzékenységben (pl. hemofíliában) szenved, vagy orrvérzéssel kapcsolatos problémái vannak.
- ha merevedési zavar kezelésére való gyógyszert szed.

Amikor férfiak merevedési zavarának kezelésére alkalmazzák, akkor a PDE5-gátlókkal, köztük a szildenafilnal kapcsolatban is nem ismert gyakorisággal az alábbi, a látást érintő mellékhatásokról számoltak be: az egyik vagy mindkét szemet érintő részleges, hirtelen kialakuló, átmeneti jellegű vagy végleges látáscsökkenés vagy látásvesztés.

Ha látása hirtelen romlik vagy látásvesztést tapasztal, **hagyja abba a Revatio szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához** (lásd még 4. pont).

Férfiaknál a szildenafil bevitelét követően elhúzódó és időnként fájdalmas merevedésről számoltak be. Ha 4 óránál hosszabb ideig fennálló folyamatos merevedése van, **hagyja abba a Revatio alkalmazását, és azonnal keresse fel a kezelőorvosát** (lásd még 4. pont).

Különleges szempontok a vese- vagy májbetegségek kezelésekor

Közölje kezelőorvosával, ha Ön vese- vagy májbeteg, mivel a gyógyszeradag módosítása szükségessé válhat.

Gyermekek és serdülők

Revatio nem adható 18 éves kor alatti gyermekeknek és serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Revatio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Nitrátokat vagy nitrogén-monoxid képzőket tartalmazó gyógyszerek, például az amid-nitrát („popperek”). Ezeket a gyógyszereket gyakran adják az angina pectorisz vagy mellkasi fájdalom enyhítésére (lásd 2. pont Tudnivalók a Revatio szedése előtt).
- Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha Ön már szed riociguátot.
- A tüdőben kialakult magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. bozentán, iloproszt).

- Orbáncfű (növényi eredetű), rifampicin (bakteriális fertőzés kezelésére használják), karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál (többek között epilepszia kezelésére) tartalmú gyógyszerek.
- A véralvadás gátlására szolgáló gyógyszerek (pl. warfarin), bár ezek nem okoznak semmilyen mellékhatást.
- Eritromicin, klaritromicin, telitromicin (melyek bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok), szakvinavir (HIV fertőzésre) vagy nefazodon (depresszió kezelésére) tartalmú gyógyszerek, mivel a gyógyszeradagjának módosítása szükségessé válhat.
- Alfa-blokkoló gyógyszer (pl. doxazosin) szed magas vérnyomás vagy prosztata problémák kezelésére, mivel a két gyógyszer kombinációja olyan tüneteket okozhat, amelyek vérnyomáscsökkenést eredményezhetnek (pl. szédülés, zavartság).
- Szakubitril/valzartán tartalmú gyógyszerek, amelyek szívelégtelenség kezelésére szolgálnak.

A Revatio egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Amíg Revatio-kezelés alatt áll, ne fogyasszon grépfrút levét.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Nem alkalmazható terhesség idején, csak ha feltétlenül szükséges.

A Revatio nem adható fogamzóképes nőknek, csak akkor, ha megfelelő fogamzásgátló módszereket alkalmaznak.

A Revatio nagyon kis mértékben jut át az anyatejbe, és nem várható, hogy károsodást okoz a csecsemőnél.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revatio szédülést és látászavarokat okozhat. Tisztában kell lennie azzal, hogy milyen hatással van Önre a készítmény, mielőtt gépjárművet vezetne, vagy gépet kezelne.

3. Hogyan adják be a Revatio-t?

A Revatio-t mindig intravénás injekció formájában, orvos vagy nővér fogja beadni Önnek. A kezelés időtartamát és a Revatio oldatos injekció pontos adagját orvosa határozza meg, és ellenőrzi az Ön állapotát, valamint a kezelésre adott válaszát. A készítmény szokásos adagja: 10 mg (12,5 ml), naponta háromszor.

A Revatio oldatos injekciót a Revatio tabletta helyettesítésére írják fel Önnek.

Ha az előírtnál több Revatio oldatos injekciót kapott

Amennyiben úgy gondolja, hogy az előírtnál több Revatio-t kapott, azonnal szóljon orvosának vagy a nővérnek. Az előírtnál több Revatio alkalmazása fokozhatja az ismert mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Ha kihagyott egy Revatio-adagot

Mivel ezt a gyógyszert Ön szigorú orvosi felügyelet mellett kapja, így nem valószínű, hogy kimarad egy adag. Ennek ellenére beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével, ha úgy gondolja, hogy kimaradt egy adag.

Nem adható kétszeres adag a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Revatio alkalmazását

Tünetei rosszabbodhatnak, ha a Revatio-kezelést hirtelen hagyja abba. Orvosa a kezelés teljes leállítását előtt néhány nappal csökkentheti az adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, abba kell hagynia a Revatio szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia (lásd még 2. pont):

- ha hirtelen kialakuló látáscsökkenést vagy látásvesztést észlel (a gyakoriság nem ismert).
- ha 4 óránál tovább tartó folyamatos merevedése van. Férfiaknál a szildenafil bevitelét követően tartós, és néha fájdalmas merevedésről számoltak be (a gyakoriság nem ismert).

Felnőttek

Az intravénás injekció formájában alkalmazott Revatio-val végzett klinikai vizsgálat során jelentett mellékhatások hasonlóak voltak a Revatio tablettával végzett klinikai vizsgálatok során tapasztalt mellékhatásokhoz. A klinikai vizsgálatok során gyakran (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) jelentett mellékhatások az arc kipirulása, fejfájás, alacsony vérnyomás és émelygés voltak.

A klinikai vizsgálatok során a pulmonális arteriális hipertóniás betegek által gyakran tapasztalt (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások az arc kipirulása és az émelygés voltak.

A Revatio tablettával végzett klinikai vizsgálatokban nagyon gyakran jelentett (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások a fejfájás, arc kipirulás, emésztési panaszok, hasmenés és fájdalom a karokban vagy lábokban.

Gyakran jelentett (10 beteg közül legfeljebb 1-beteget érinthet) mellékhatások között szerepelt: bőralatti fertőzések, influenza-szerű tünetek, gyulladás az orrmelléküregekben, a vörösvértestek alacsony száma (vérszegénység), folyadékviisszatartás, alvászavarok, szorongás, migrén, remegés, zsibbadásszerű érzés, égő érzés, csökkent tapintás érzékelés, szemfenék bevérvzés, látászavarok, homályos látás, fényérzékenység, színlátás zavarai, szemirritáció, szem vérbősége/vörös szem, forgó jellegű szédülés, hörghurut, orrvérzés, orrfolyás, köhögés, orrdugulás, gyomorhurut, gyomor-bél hurut, gyomorégés, aranyér, haspuffadás, szájszárazság, hajhullás, bőrvörösség, éjszakai izzadás, izomfájdalom, hátfájás és testhőmérséklet növekedés.

Nem gyakran jelentett (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások között szerepelt: látásélesség-csökkenés, kettőslátás, szokatlan érzés a szemben, hímvesszővérzés, vér a kilövellt ondóban és/vagy a vizeletben és férfiaknál emlőmegnagyobbodás.

Bőrkiütésről és hirtelen halláscsökkenésről vagy sükettség kialakulásáról és vérnyomáscsökkenésről szintén beszámoltak, ezek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található

elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Revatio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A Revatio oldatos injekció nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Revatio?

- A készítmény hatóanyaga a szildenafil. Az oldatos injekció milliliterenként 0,8 mg szildenafil-t tartalmaz (citrát formájában). Egy 20 ml-es injekciós üveg 10 mg szildenafil-t tartalmaz (citrát formájában).
- Egyéb összetevők: glükóz, injekcióhoz való víz.

Milyen a Revatio oldatos injekció készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Kiszerezésként egy darab 20 ml-es, tiszta, klórbutil gumidugóval és rollnizott alumínium kupakkal lezárt injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

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

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

ViatriS ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

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

Eesti

ViatriS OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

ViatriS Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

ViatriS Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited
Tel: (+356) 21 220 174

Nederland

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

Norge

ViatriS AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

ViatriS Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

ViatriS Healthcare, Lda.
Tel: +351 214 127 256

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Revatio 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz szildenafil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd a 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Revatio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Revatio alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Revatio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Revatio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Revatio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Revatio sildenafil nevű hatóanyagot tartalmaz, ami az úgynevezett 5. típusú foszfodiészteráz- (PDE5) gátlók gyógyszer családjának tagja.

A Revatio a tüdő ereinek tágításával csökkenti a vérnyomást.

A Revatio a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomásban (a pulmonális arteriális hipertóniában) szenvedő felnőttek, valamint 1-17 éves gyermekek és serdülők kezelésére szolgáló gyógyszer.

2. Tudnivalók a Revatio alkalmazása előtt

Ne szedje a Revatio-t

- ha Ön allergiás a szildenafilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön nitrát-származékot vagy nitrogén-monoxid-képző gyógyszert, pl. amid-nitritet szed. Ezen gyógyszereket gyakran alkalmazzák a mellkasi fájdalom (angina pectoris) enyhítésére. A Revatio nagymértékben fokozhatja ezen gyógyszerek hatását. Közölje orvosával, ha Ön ilyen gyógyszereket szed. Ha nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- ha Ön riociguátot szed. Ezt a gyógyszert pulmonális arteriális hipertónia (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás) és krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (a tüdő ereiben vérrögök következtében kialakuló magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák. PDE5 gátlók, mint a Revatio, fokozzák ennek a gyógyszernek a vérnyomáscsökkentő hatását. Amennyiben riociguátot szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.
- ha nemrég agyi érkatasztrófia (sztrókja), szívroham volt, illetve ha súlyos májbetegsége, vagy nagyon alacsony vérnyomása van (<90/50 Hgmm).
- ha gombás fertőzések kezelésére ketokonazolt vagy itrakonazolt, vagy ritonavirt (HIV fertőzésre) tartalmazó gyógyszert szed.
- ha valaha előfordult Önnél olyan, a szemben található ideg vérkeringési zavara miatt fellépő

látásvesztés, amit nem-arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátiának neveznek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Revatio szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha

- betegsége nem a tüdőartériák, hanem a tüdővénák elzáródása, illetve szűkülete miatt alakult ki.
- Önnek súlyos szívbetegsége van.
- a szívében lévő, a vért kipumpáló kamrák betegek.
- tüdőereiben magas a vérnyomása.
- nyugalmi állapotban alacsony a vérnyomása.
- nagy mennyiségű folyadékot veszít a szervezete (kiszáradás), ami olyankor alakulhat ki, ha sokat izzad vagy nem iszik elegendő folyadékot. Ez bekövetkezhet olyankor, amikor lázzal, hányással vagy hasmenéssel járó betegsége van.
- Önnek ritkán előforduló örökletes szembetegsége van (retinitisz pigmentóza).
- vörösvértest-rendellenességben (sarlósejtes vérszegénység), a fehérvérsejtek rosszindulatú daganatában (leukémia), a csontvelő rákos folyamatában (mielóma multiplex) szenved, vagy ha bármilyen, a hímveszőjét érintő betegsége vagy alakbeli rendellenessége van.
- Ön jelenleg gyomorfekélyben vagy vérzékenységben (pl. hemofíliában) szenved, vagy orrvérzéssel kapcsolatos problémái vannak.
- ha merevedési zavar kezelésére való gyógyszert szed.

Amikor férfiak merevedési zavarának kezelésére alkalmazzák, akkor a PDE5-gátlókkal, köztük a szildenafilnal kapcsolatban is nem ismert gyakorisággal az alábbi, a látást érintő mellékhatásokról számoltak be: az egyik vagy mindkét szemet érintő részleges, hirtelen kialakuló, átmeneti jellegű vagy végleges látáscsökkenés vagy látásvesztés.

Ha látása hirtelen romlik vagy látásvesztést tapasztal, **hagyja abba a Revatio szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához** (lásd még 4. pont).

Férfiaknál a szildenafil bevitelét követően elhúzódó és időnként fájdalmas merevedésről számoltak be. Ha 4 óránál hosszabb ideig fennálló folyamatos merevedése van, **hagyja abba a Revatio szedését, és azonnal keresse fel a kezelőorvosát** (lásd még 4. pont).

Különleges szempontok a vese- vagy májbetegségek kezelésekor

Közölje kezelőorvosával, ha Ön vese- vagy májbeteg, mivel a gyógyszeradag módosítása szükségessé válhat.

Gyermekek

A Revatio nem adható 1 éves kor alatti gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a Revatio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Nitrátokat vagy nitrogén-monoxid képzőket tartalmazó gyógyszerek, például az amid-nitrit („popperek”). Ezeket a gyógyszereket gyakran adják az angina pectorisz vagy mellkasi fájdalom enyhítésére (lásd 2. pont Tudnivalók a Revatio szedése előtt).
- Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha Ön már szed riociguátot.
- A tüdőben kialakult magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. bozentán, iloproszt).
- Orbáncfü (növényi eredetű), rifampicin (bakteriális fertőzés kezelésére használják), karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál (többek között epilepszia kezelésére) tartalmú gyógyszerek.

- A véralvadás gátlására szolgáló gyógyszerek (pl. warfarin), bár ezek nem okoznak semmilyen mellékhatást.
- Eritromicin, klaritromicin, telitromicin (melyek bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok), szakvinavir (HIV fertőzésre) vagy nefazodon (depresszió kezelésére) tartalmú gyógyszerek, mivel a gyógyszeradagjának módosítása szükségessé válhat.
- Alfa-blokkoló gyógyszer (pl. doxazosin) szed magas vérnyomás vagy prosztatata problémák kezelésére, mivel a két gyógyszer kombinációja olyan tüneteket okozhat, amelyek vérnyomáscsökkenést eredményezhetnek (pl. szédülés, zavartság).
- Szakubitril/valzartán tartalmú gyógyszerek, amelyek szívelégtelenség kezelésére szolgálnak.

A Revatio egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Amíg Revatio-kezelés alatt áll, ne fogyasszon grépfrút levét.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ne alkalmazza terhesség idején, csak ha feltétlenül szükséges.

A Revatio nem adható fogamzóképes nőknek, csak akkor, ha megfelelő fogamzásgátló módszereket alkalmaznak.

A Revatio nagyon kis mértékben jut át az anyatejbe, és nem várható, hogy károsodást okoz a csecsemőnél.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revatio szédülést és látászavarokat okozhat. Tisztában kell lennie azzal, hogy milyen hatással van Önre a készítmény, mielőtt gépjárművet vezetne, vagy gépet kezelne.

A Revatio szorbitolt tartalmaz

A Revatio 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz 250 mg szorbitot tartalmaz előkészített belsőleges szuszpenzióként.

A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön (vagy gyermeke) bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél (vagy gyermekénél), amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön (vagy gyermeke) bevenné vagy Önnél (vagy gyermekénél) alkalmazná ezt a gyógyszert.

A Revatio nátrium-benzoátot tartalmaz

A Revatio 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz 1 mg nátrium-benzoátot tartalmaz 1 ml előkészített belsőleges szuszpenzióként. A nátrium-benzoát növelheti a bilirubinnak nevezett anyag szintjét. A bilirubin magas szintje újszülötteknél (4 hetes kor alatt) sárgaságot (a szemfehérje és a bőr sárgás elszíneződése) okozhat, valamint agykárosodáshoz (enkefalopátiához) vezethet.

A Revatio nátriumot tartalmaz

A Revatio 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előkészített belsőleges szuszpenzióként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Revatio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőtteknek a készítmény szokásos adagja: 20 mg naponta háromszor (6-8 óránként alkalmazva) étellel vagy a nélkül bevéve.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

1-17 éves gyermekek és serdülők esetében a javasolt adag 20 kg-os vagy annál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők számára naponta háromszor 10 mg (1 ml belsőleges szuszpenzió), vagy 20 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők számára naponta háromszor 20 mg (2 ml belsőleges szuszpenzió), étellel vagy anélkül bevéve. Magasabb dózisokat gyermekeknél nem szabad alkalmazni.

Használat előtt a belsőleges szuszpenziót legalább 10 másodpercen át, alaposan fel kell rázni.

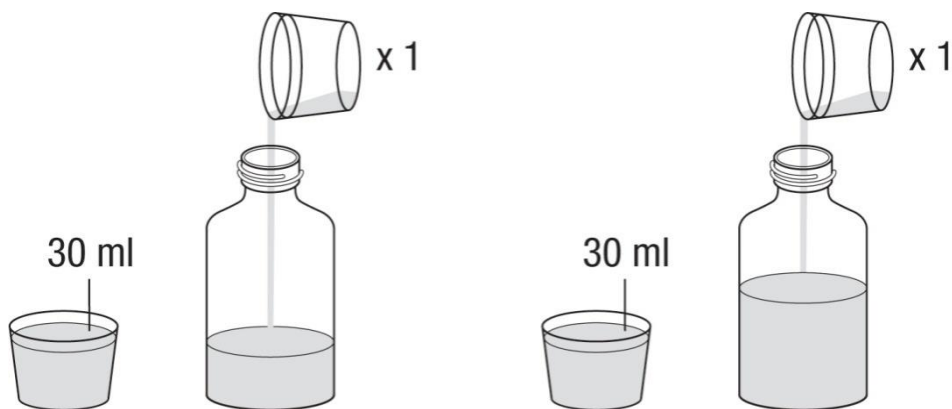
Utasítás a belsőleges szuszpenzió elkészítéséhez

Javasolt, hogy gyógyszerésze készítse el a belsőleges szuszpenziót, mielőtt odaadja azt Önnek.

Az elkészítést követően a belsőleges szuszpenzió egy folyadék. Ha a porból nincs elkészítve a szuszpenzió, akkor az alábbi utasításokat követve Önnek kell elkészítenie a belsőleges szuszpenziót.

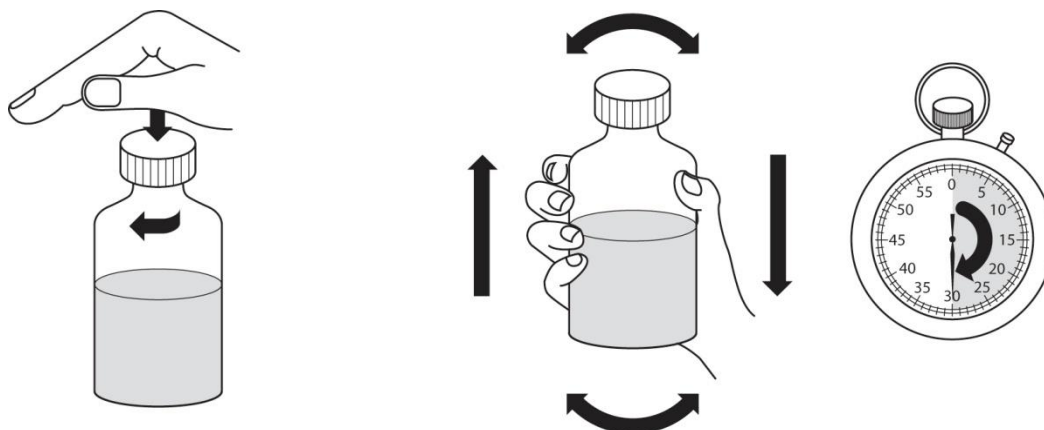
Megjegyzés: A palack tartalmához összesen 90 ml (3×30 ml) vizet kell hozzá adni, tekintet nélkül a beveendő dózusra.

1. A por meglazításához ütögesse meg a palackot.
2. Vegye le a kupakot.
3. Az adagoló poharat (a kartondobozban található) a jelző vonalig megtöltve, mérjen ki 30 ml vizet, majd öntse a vizet a palackba. A poharat használva újra mérjen ki 30 ml vizet, és öntse a palackba. (1. ábra)



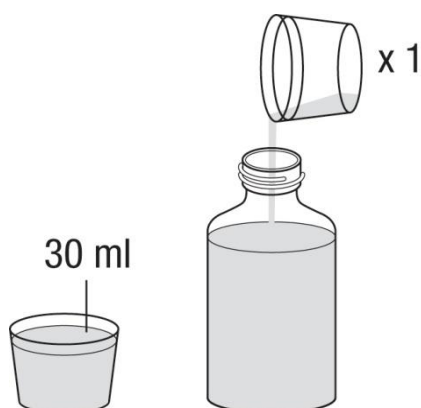
1. ábra

4. Tegye vissza a helyére a kupakot, és legalább 30 másodpercig rázza erősen a palackot. (2. ábra)



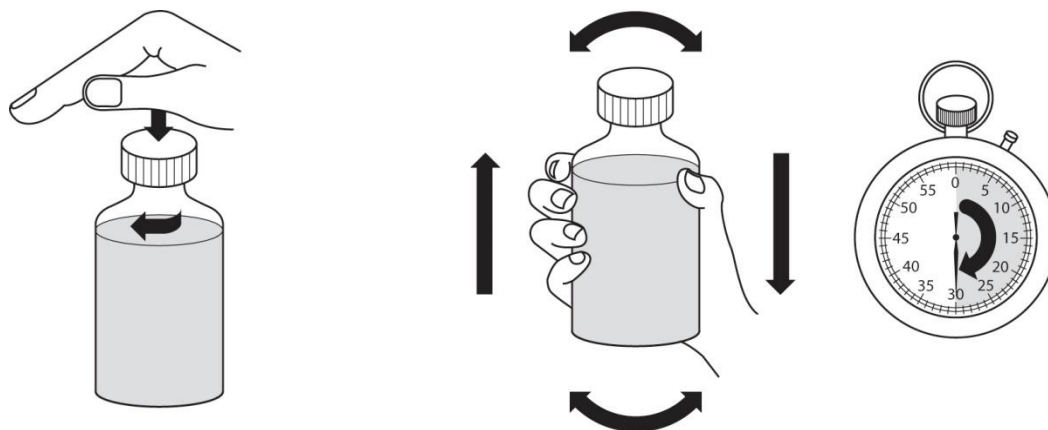
2. ábra

5. Vegye le a kupakot.
6. A poharat használva mérjen ki megint 30 ml vizet, és öntse a palackba. A szedendő dózistól függetlenül, mindig összesen 90 ml (3 x 30 ml) térfogatú vizet kell hozzáadni. (3. ábra)



3. ábra

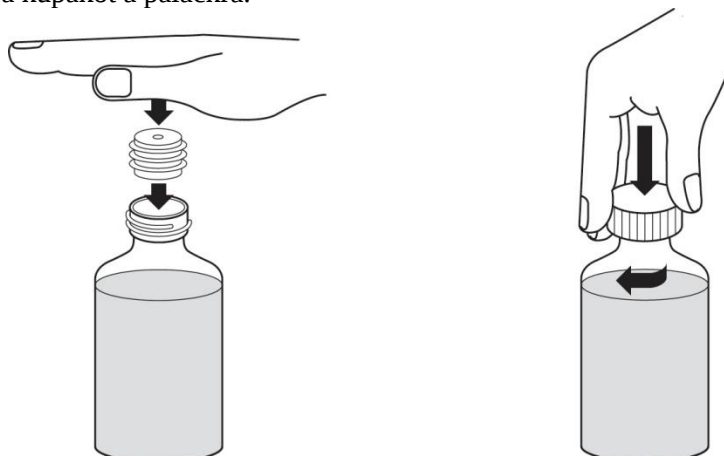
7. Tegye vissza a helyére a kupakot, és legalább 30 másodpercig rázza erősen a palackot. (4. ábra)



4. ábra

8. Vegye le a kupakot.

9. A palack adaptert nyomja a palack nyakába (ahogy azt az 5. ábra mutatja alább). Az adapter azért van mellékelve, hogy a palackból fel tudja tölteni gyógyszerrel az adagoló szájfecskendőt. Tegye vissza a kupakot a palackra.



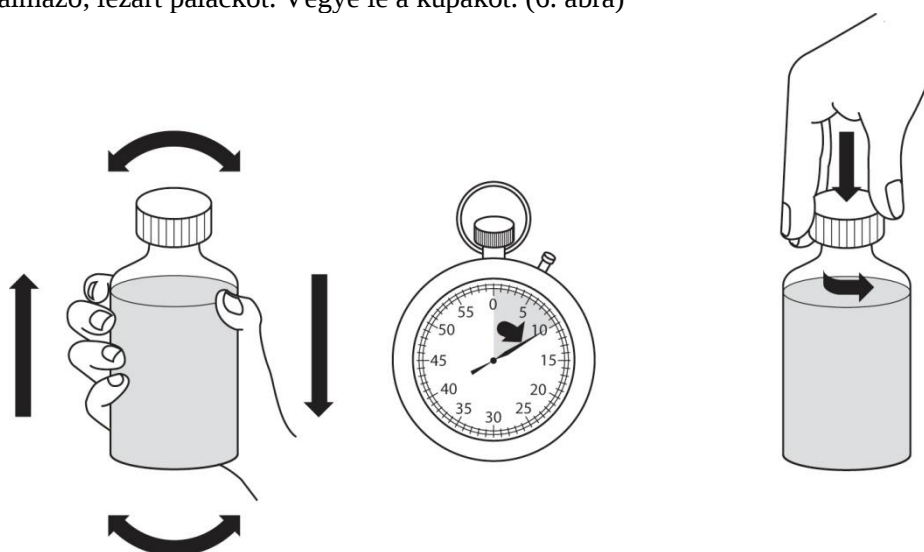
5. ábra

10. Írja rá a palack címkéjére az elkészített belsőleges szuszpenzió lejárati idejét (az elkészített belsőleges szuszpenzió lejárati ideje az elkészítés napjától számított 30 nap). Ezután a dátum után minden fel nem használt belsőleges szuszpenziót ki kell önteni, vagy vissza kell vinni a gyógyszerészhöz.

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

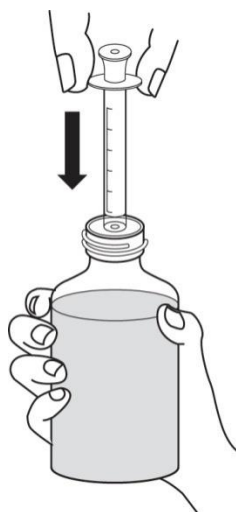
Gyógyszerészenek tanácsot kell adnia Önnek, hogy csomagolásban található adagoló szájfecskendő használatával hogyan mérje ki a gyógyszert. Az elkészítést követően a belsőleges szuszpenziót kizárólag a minden egyes csomagban megtalálható adagoló szájfecskendővel szabad beadni. A belsőleges szuszpenzió alkalmazása előtt kérjük, olvassa el az alábbi utasításokat.

1. Alkalmazás előtt legalább 10 másodpercig rázza erősen az elkészített belsőleges szuszpenziót tartalmazó, lezárt palackot. Vegye le a kupakot. (6. ábra)



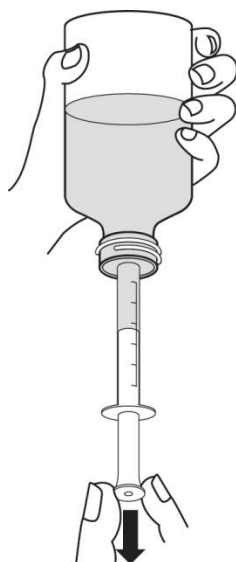
6. ábra

2. A sík felületen függőlegesen álló palackban lévő adapterbe helyezze bele az adagoló szájfecskendő hegyét. (7. ábra)



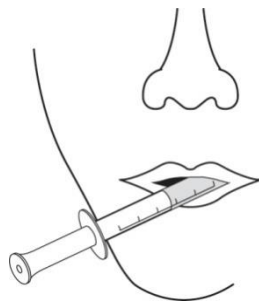
7. ábra

3. Az adagoló szájfecskendőt a helyén tartva, fordítsa a palackot fejjel lefelé. Lassan húzza ki az adagoló szájfecskendő dugattyúját addig a jelzéséig, amelyik az Ön adagját jelzi (1 ml kiszívása 10 mg-os adagnak felel meg, 2 ml kiszívása 20 mg-os adagnak felel meg). Az adag pontos kiméréséhez a dugattyú felső szélének egyvonalban kell lennie az adagoló szájfecskendő megfelelő jelzésével. (8. ábra)



8. ábra

4. Ha nagy buborékokat lát, lassan nyomja vissza a dugattyút a fecskendőbe. Ez visszajuttatja a gyógyszert a palackba. Ismétlje meg újra a 3. lépést.
5. Az adagoló szájfecskendőt még mindig a helyén tartva, fordítsa vissza a palackot álló helyzetbe. Vegye ki a palackból az adagoló szájfecskendőt.
6. Tegye az adagoló szájfecskendő csúcsát a szájba. Az adagoló szájfecskendő csúcsát irányítsa az arc belső felszíne felé. LASSAN nyomja be az adagoló szájfecskendő dugattyúját. Ne fecskendezze ki gyorsan a gyógyszert! Ha a gyógyszert gyermeknek adja, gondoskodjon róla, hogy a gyógyszer beadása előtt a gyermekülő testhelyzetben legyen, vagy tartsa őt függőlegesen. (9. ábra)



9. ábra

7. A palack adaptert a helyén hagyva, tegye vissza a kupakot a palackra. Az alábbi utasítás szerint mossa el az adagoló szájfecskendőt.

A fecskendő tisztítása és tárolása:

1. A fecskendőt minden adag után el kell mosni. Húzza ki a dugattyút a fecskendőből, és mindkét részt mossa el vízben.
2. Szárítsa meg a két részt. Tolja vissza a dugattyút a fecskendőbe. Tartsa a gyógyszerrel együtt egy tiszta, biztonságos helyen.

Ha az előírtnál több Revatio-t vett be

Ne vegyen be több gyógyszert annál, mint amennyit az orvos előírt Önnek. Amennyiben az előírtnál több gyógyszert vett be, azonnal forduljon orvosához. Az előírtnál több Revatio bevétele fokozhatja az ismert mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Ha elfelejtette bevenni a Revatio-t

Ha elfelejtette bevenni a Revatio-t, vegye be, amint eszébe jut, majd folytassa a gyógyszer szedését a megszokott időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Revatio alkalmazását

Tünetei rosszabbodhatnak, ha a Revatio-kezelést hirtelen hagyja abba. Csak orvosa tanácsára hagyja abba a Revatio alkalmazását. Orvosa tanácsolhatja, hogy csökkentse az adagot néhány nappal azelőtt, hogy teljesen abbahagyja annak alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, abba kell hagynia a Revatio szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia (lásd még 2. pont):

- ha hirtelen kialakuló látáscsökkenést vagy látásvesztést észlel (a gyakoriság nem ismert).
- ha 4 óránál tovább tartó folyamatos merevedése van. Férfiaknál a szildenafil bevitelét követően tartós, és néha fájdalmas merevedésről számoltak be (a gyakoriság nem ismert).

Felnőttek

Klinikai vizsgálatokban nagyon gyakran jelentett (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet) mellékhatások a fejfájás, arc kipirulás, emésztési panaszok, hasmenés és fájdalom a karokban vagy lábokban.

Egyéb gyakran jelentett (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások között szerepelt: bőralatti fertőzések, influenza-szerű tünetek, gyulladás az orrmelléküregekben, a vörösvértestek alacsony száma (vérszegénység), folyadékviSSzatartás, alvászavarok, szorongás, migrén, remegés, zibbadásszerű érzés, égő érzés, csökkent tapintás érzékelés, szemfenék bevézés, látászavarok, homályos látás, fényérzékenység, színlátás zavarai, szemirritáció, szem vérbősége/vörös szem, forgó jellegű szédülés, hörghurut, orrvérzés, orrfolyás, köhögés, orrdugulás, gyomorhurut, gyomor-bél hurut, gyomorégés, aranyér, haspuffadás, szájszárazság, hajhullás, bőrvörösség, éjszakai izzadás, izomfájdalom, hátfájás és testhőmérséklet növekedés.

Nem gyakran jelentett (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások között szerepelt: látásélesség-csökkenés, kettőslátás, szokatlan érzés a szemben, hímvesszővérzés, vér a kilövellt ondóban és/vagy a vizeletben és férfiaknál emlőmegnagyobbodás.

Bőrkiütésről, hirtelen halláscsökkenésről vagy sükettség kialakulásáról és vérnyomáscsökkenésről szintén beszámoltak, ezek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Gyermekek és serdülők

A következő súlyos nemkívánatos eseményeket gyakran jelentették (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): tüdőgyulladás, szívelégtelenség, jobb szívfél elégtelenség, szív eredetű sokk, magas vérnyomás a tüdőben, mellkasi fájdalom, ájulás, légúti fertőzés, hörghurut, vírusos gyomor- vagy bélfertőzés, húgyúti fertőzés és fogszuvasodás.

A következő, a kezeléssel összefüggő, súlyos nemkívánatos eseményeket nem gyakran jelentették (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): allergiás reakció (például bőrkiütés, az arc az ajak és a nyelv duzzanata, sípoló légzés, nehézlégzés és nyelési nehézség), görcsroham, szívritmuszavar, halláskárosodás, légszomj, az emésztőrendszer gyulladása, sípoló légzés elzárt légutak miatt. Nagyon gyakran jelentett mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) a fejfájás, hányás, torokgyulladás, láz, hasmenés, influenza és orrvérzés volt.

Gyakran jelentett mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) a hányinger, fokozott merevedés, tüdőgyulladás és orrfolyás volt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Revatio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A palackon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Por

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Elkészített belsőleges szuszpenzió

Legfeljebb 30°C-on vagy hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! Harminc nappal az elkészítés után minden megmaradt belsőleges szuszpenziót ki kell dobni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Revatio?

A készítmény hatóanyaga a szildenafil (szildenafil-citrát formájában).

Az elkészítést követően a belsőleges szuszpenzió 10 mg szildenafil-t tartalmaz milliliterenként (citrát formájában).

Egy palack elkészített belsőleges szuszpenzió (112 ml) 1,12 g szildenafil-t tartalmaz (citrát formájában).

Egyéb összetevők: Por belsőleges szuszpenzióhoz: szorbit (E420) (lásd 2. pont „A Revatio szorbitot tartalmaz”), vízmentes citromsav, szukralóz, nátrium-citrát (dihidrát) (E331) (lásd 2. pont „A Revatio nátriumot tartalmaz”), xantán gumi, titán-dioxid (E171), nátrium-benzoát (E211) (lásd 2. pont „A Revatio nátrium-benzoátot tartalmaz”) és „A Revatio nátriumot tartalmaz”), vízmentes koloid szilícium-dioxid, Szőlő aroma: maltodextrin, szőlőlé koncentrátum, arabmézga, ananászlé koncentrátum, vízmentes citromsav, természetes ízesítő.

Milyen a Revatio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Revatio belsőleges szuszpenzióhoz való fehér - törtfehér por formájában kerül forgalomba, ami a vízzel történő elkészítését követően egy fehér, szőlő ízű belsőleges szuszpenzió.

Egy 125 ml-es borostyán színű üveg palack (polipropilén csavaros kupakkal) tartalma 32,27 g por belsőleges szuszpenzióhoz.

Elkészítés után a palack 112 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz, melyből 90 ml szolgál az adagolásra és alkalmazásra.

Kiszerelés: 1 db palack

Minden csomagolás tartalmaz még egy polipropilén adagoló poharat (30 ml-t jelző beosztással), egy HDPE dugattyús polipropilén adagoló szájfecskendőt (3 ml-es), valamint egy LDPE, palackba nyomható adaptert.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Ísland

Icepharma hf.

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Sími: +354 540 8000

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viartis Pharma S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viartis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viartis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viartis SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.