

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revatio 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg sildenafilio (citrato pavidalo).

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 0,7 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Baltos apvalios, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, vienoje jų pusėje yra užrašas „VLE“, kitoje - „RVT 20“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiems pacientams

Suaugusių pacientų, sergančių II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautine arterine hipertenzija gydymas, norint pagerinti fizinį pajėgumą. Vaistinis preparatas veiksmingas gydant pirminę plautinę hipertenziją ir plautinę hipertenziją, susijusią su jungiamojo audinio ligomis.

Vaikų populiacija

Kūdikių, vaikų ir paauglių nuo 1 iki 17 metų amžiaus, kuriems diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija, gydymas. Pagal fizinio pajėgumo ir plaučių kraujotakos pagerėjimą nustatytas veiksmingumas gydant pirminę plautinę hipertenziją ir plautinę hipertenziją, susijusią su įgimta širdies liga (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir ligonį stebėti gali tik gydytojas, turintis plautinės arterinės hipertenzijos gydymo patirties. Jeigu vartojančio Revatio ligonio būklė blogėja, būtina apsvarstyti galimybę gydyti kitais gydymo būdais.

Dozavimas

Suaugusiems pacientams

Rekomenduojama dozė – po 20 mg tris kartus per parą. Gydytojas turi patarti pacientui, kuris užmiršo pavartoti Revatio, dozę išgerti iš karto prisiminus, o toliau vaistinį preparatą vartoti įprasta tvarka. Pacientui negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Vaikų populiacija (nuo 1 iki 17 metų)

Rekomenduojama dozė kūdikiams, vaikams ir paaugliams nuo 1 iki 17 metų yra 10 mg tris kartus per parą pacientams, kurių kūno masė yra ≤ 20 kg, ir 20 mg tris kartus per parą pacientams, kurių kūno masė yra > 20 kg. Vaikų populiacijos pacientams, kuriems pasireiškia PAH, negalima vartoti didesnių už rekomenduojamas dozių (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Jaunesni pacientai turi nevartoti 20 mg tabletės tuo atveju, kai galima vartoti 10 mg tabletę tris kartus per parą. Pacientams, kurių kūno masė

≤ 20 kg ir kitiems jaunesniems pacientams, kurie negali nuryti tablečių, yra tiekiamos kitos farmacinės formos.

Pacientams, kurie vartoja kitus vaistinius preparatus

Paprastai bet kurią vaistinio preparato dozę galima keisti tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Skiriant kartu vartoti sildenafilį pacientams, kurie jau vartoja CYP3A4 inhibitorių, pavyzdžiui, eritromiciną ar sakvinavirą, dozę rekomenduojama apgalvotai sumažinti iki po 20 mg du kartus per parą. Skiriant vartoti kartu su stipresnio poveikio CYP3A4 inhibitoriais, pavyzdžiui, klaritromicinu, telitromicinu ir nefazodonu, dozę rekomenduojama sumažinti iki 20 mg vieną kartą per parą. Apie sildenafilio vartojimą kartu su stipriausio poveikio CYP3A4 inhibitoriais žr. 4.3 skyriuje. Gali prireikti keisti sildenafilio dozę, skiriant vartoti kartu su CYP3A4 izofermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Specialių grupių pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems ligoniams dozės keisti nereikia. Vaistinio preparato veiksmingumas, vertinant 6 minučių ėjimo mėginį, senyviems ligoniams gali būti mažesnis.

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant sunkų (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), pradinės dozės keisti nereikia. Jeigu ligonis blogai toleruoja gydymą, atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį, reikia sumažinti dozę iki 20 mg du kartus per dieną.

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), pradinės dozės keisti nereikia. Jeigu ligonis blogai toleruoja gydymą, atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį, reikia sumažinti dozę iki 20 mg du kartus per dieną.

Ligoniams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), Revatio vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija (jaunesni nei 1 metų vaikai ir naujagimiai)

Pagal kitas nei patvirtintos indikacijos, sildenafilio negalima skirti naujagimiams, sergantiems naujagimių išliekančia plautine hipertenzija, nes rizika yra didesnė už naudą (žr. 5.1 skyrių). Revatio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 1 metų kūdikiams, turintiems kitų būklių, nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

Gydymo nutraukimas

Remiantis riboto skaičiaus tyrimų duomenimis, manoma, kad staigus Revatio vartojimo nutraukimas nesukelia plautinės arterinės hipertenzijos pablogėjimo. Visgi reikia apsvarstyti galimybę mažinti dozę palaipsniui, kad būtų išvengta galimo staigaus būklės pablogėjimo. Gydymo nutraukimo laikotarpiu rekomenduojamas akylesnis stebėjimas.

Vartojimo metodas

Revatio vartojamas tik per burną. Tabletes reikia gerti maždaug kas 6-8 valandas valgant arba be maisto.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su bet kurios formos azoto oksido donorais (pvz., amilo nitritu) arba nitratais dėl nitrato sukeliama hipotenzinio poveikio (žr. 5.1 skyrių).

FDE5 inhibitorius, įskaitant sildenafilį, draudžiama vartoti kartu su guanilatciklazės stimulatoriais (pvz., riociguatu), nes gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriausiais CYP3A4 fermentų inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru) (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kurie apako viena akimi dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION*), nepaisant to, ar šis reiškinys buvo ar nebuvo susijęs su FDE5 inhibitorių vartojimu, draudžiama (žr. 4.4 skyrių).

Ar saugu vartoti sildenafilį, netirta, todėl skirti sildenafilį draudžiama šių pogrupių pacientams: kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas; kuriuos neseniai ištiko insultas ar miokardo infarktas; kuriems prieš pradedant gydymą yra sunki hipotenzija (kraujospūdis < 90/50 mm Hg).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ar veiksminga Revatio gydyti ligonius, sergančius sunkia plautine arterine hipertenzija (IV funkcinės klasės), nenustatyta. Jeigu gydomo ligonio būklė pablogėja, reikia apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų, rekomenduojamų šiai sunkiai ligos stadijai gydyti (pvz., epoprostenolio) (žr. 4.2 skyrių). Koks sildenafilio naudos ir rizikos santykis gydant ligonius, kuriems pagal PSO yra I funkcinės klasės plautinė arterinė hipertenzija, nenustatyta.

Sildenafilio tyrimai atlikti tik su pacientais, kuriems buvo diagnozuotos plautinės arterinės hipertenzijos formos, susijusios su pirmine (idiopatine) liga, jungiamojo audinio liga, arba PAH forma, susijusi su paveldima širdies liga (žr. 5.1 skyrių). Sildenafilio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems diagnozuotos kitokios PAH formos.

Ilgalaikio tęstinio tyrimo su vaikais ir paaugliais metu pacientams skiriant didesnes už rekomenduojamas dozes, buvo stebėtas mirtingumo padidėjimas. Todėl PAH sergantiems vaikams ir paaugliams negalima vartoti didesnių už rekomenduojamas dozes (taip pat žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Pigmentinis retinitas

Kadangi netirta, ar vartoti sildenafilį saugu pacientams, kuriems nustatytas paveldimas degeneracinis tinklainės sutrikimas, pavyzdžiui, pigmentinis retinitas (mažai daliai tokių ligonių diagnozuojamas genetinis tinklainės fosfodiesterazių sutrikimas), tokių ligonių rekomenduojama juo negydyti.

Kraujagyslių išplėtimas

Prieš skirdamas sildenafilio, gydytojas turi gerai apsvarstyti, ar kraujagyslių išplėtimas nepablogins tam tikros ligonio būklės, pavyzdžiui, pacientams su hipotenzija, netekusiems daug skysčių, ligoniams, kuriems yra didelė kraujo nuotėkio iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija ar turintiems autonominę disfunkciją (žr. 4.4 skyrių).

Kardiovaskulinės rizikos veiksniai

Atidavus vaistinį preparatą į rinką, gauta pranešimų, kad vyrai, vartoję sildenafilį nuo erekcijos sutrikimų, patyrė su sildenafilio vartojimu susijusių sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, kaip antai miokardo infarktą, nestabilią krūtinės anginą, staigią mirtį, skilvelių aritmiją, kraujavimą į smegenis, praeinantį smegenų išemijos priepuolį, hipertenziją bei hipotenziją. Daugeliui (bet ne visiems) tokių ligonių prieš vaistinio preparato vartojimą buvo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių. Daugelis sutrikimų pasireiškė lytinio akto metu arba tuoj po jo, keli – tuoj po sildenafilio išgėrimo dar nepradėjus akto. Ar išvardyti sutrikimai tiesiogiai susiję su širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniais, ar priklauso nuo kitų priežasčių, nustatyti neįmanoma.

Priapizmas

Jei ligonis turi anatominių varpos ydų (pvz.: anguliacija, akytkūnio fibrozė, Peirono liga) arba serga liga, kuri skatina priapizmą (pvz.: pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, daugybine mieloma, leukemija), sildenafiliu reikia gydyti atsargiai.

Sildenafilį pateikus į rinką buvo gauta pranešimų apie erekcijos pailgėjimo ir priapizmo atvejus. Jei erekcija tęsiasi ilgiau nei 4 valandas, pacientas turi nedelsdamas kreiptis medicininės pagalbos. Priapizmo tuoju pat nepradėjus gydyti, jis gali pažeisti varpos audinius ir pacientas gali visam laikui prarasti lytinę potenciją (žr. 4.8 skyrių).

Vazookliuzinė krizė pacientams, kurie serga pjautuvo pavidalo ląstelių anemija

Sildenafilio negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia antrinė plautinė hipertenzija sergant pjautuvo pavidalo ląstelių anemija. Klinikinių tyrimų metu buvo dažniau pranešta apie vazookliuzinės krizės atvejus, dėl kurių pacientus teko gydyti ligoninėje, pacientams, vartojantiems Revatio nei vartojantiems placebo, ir tai paskatino priešlaikinį tyrimo nutraukimą.

Regėjimo sutrikimai

Gauta spontaninių pranešimų apie akipločio defektų atvejus, kurie buvo susiję su sildenafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu. Gauta spontaninių pranešimų ir atlikus stebėjimo tyrimą nustatyta retos būklės – ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos atvejų, kurie buvo susiję su sildenafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Reikia nedelsiant nutraukti Revatio vartojimą bei apsvarstyti alternatyvų gydymą, jeigu staiga atsiranda bet koks akipločio defektas (žr. 4.3 skyrių).

Alfa adrenoreceptorių blokatoriai

Sildenafiliu atsargiai gydomi ligoniai, vartojantys alfa adrenoreceptorių blokatorių, nes juos vartojant kartu kai kuriems jautriems asmenims gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių). Kad ortostatinės hipotenzijos rizika būtų mažesnė, pradedančio gerti sildenafilį ligonio, kuris vartoja alfa adrenoreceptorių blokatorių, hemodinamika turi būti stabili. Gydytojas turi išaiškinti pacientui, kaip elgtis, jei pasireiškia ortostatinės hipotenzijos simptomų.

Kraujavimo sutrikimai

Tyrimų *in vitro* su žmogaus trombocitais duomenimis, sildenafilis stiprina antiagregacinį natrio nitroprusido poveikį. Ar saugu sildenafilio vartoti ligoniams, kuriems yra kraujo krešėjimo sutrikimas arba aktyvi pepsinė opa, nežinoma, todėl jiems šio vaistinio preparato galima skirti tik tiksliai įvertinus gydymo naudos ir rizikos santykį.

Vitamino K antagonistai

Plautine arterine hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie kartu vartoja vitamino K antagonistų, ypač sergantiems jungiamojo audinio liga ir antrine plautine arterine hipertenzija, pradėjus vartoti sildenafilį gali padidėti kraujavimo rizika.

Okliuzinė venų liga

Duomenų apie ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija ir plaučių venų okliuzine liga, gydymą sildenafiliu nėra. Gydant tokius ligonius kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais (daugiausia prostaciklinu) yra pasitaikę gyvybei pavojingos plaučių edemos atvejų. Taigi, jeigu plaučių hipertenzija sergančiam ligoniui vartojančiam sildenafilį atsiranda plaučių edemos požymių, reikia apgalvoti, ar tai nesusiję su okliuzine venų liga.

Informacija apie pagalbines medžiagas

Tabletės plėvelėje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Revatio 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, galima informuoti, kad šiame vaistiniame preparate esantis natrio kiekis beveik neturi reikšmės.

Sildenafilio vartojimas kartu su bozentanu

Sildenafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydėsi bozentanu nebuvo įtikinamai įrodytas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vartojimas kartu su kitais FDE5 inhibitoriais

Ar saugu ir veiksminga sildenafilio vartoti kartu su kitais FDE5 inhibitoriais, įskaitant Viagra, PAH sergantiems pacientams netirta, todėl taip gydyti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka sildenafilio poveikiui

Tyrimai in vitro

Daugiausia sildenafilio metabolizuojama veikiant citochromo P450 (CYP) 3A4 (svarbiausias metabolizmo būdas) ir 2C9 (nesvarbus metabolizmo būdas) izofermentams. Taigi šių izofermentų inhibitoriai gali mažinti sildenafilio klirensą, o juos sužadinantys vaistiniai preparatai, didinti sildenafilio klirensą. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.3 skyriuose.

Tyrimai in vivo

Ištirtas sildenafilio vartojimas per burną kartu su į veną vartojamu epoprostenoliu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Sildenafilio veiksmingumas ir saugumas vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma plautinė arterinė hipertenzija (pvz.: ambrisentanu, iloprostu), kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu netirtas. Dėl to vartoti kartu rekomenduojama atsargiai.

Kartu su kitais FDE5 inhibitoriais vartojamo sildenafilio saugumas ir veiksmingumas plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams netirtas (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo plautine arterine hipertenzija sergantys ligoniniai, farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, kartu su CYP3A4 substratais ir su CYP3A4 substratų bei beta adrenoreceptorių blokatorių deriniu vartojamo sildenafilio klirensas buvo mažesnis ir (arba) išgerto vaistinio preparato biologinis prieinamumas didesnis. Tik šie veiksniai turėjo statistiškai reikšmingą įtaką sildenafilio farmakokinetikai ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija, organizme. Sildenafilio ekspozicija organizme ligonių, vartojusių kartu CYP3A4 substratų buvo 43 %, o CYP3A4 substratų ir beta adrenoreceptorių blokatorių derinį – 66 % didesnė nei tų, kurie minėtų grupių vaistinių preparatų nevartojo. Po 80 mg tris kartus per parą vartojamo sildenafilio ekspozicija buvo 5 kartus didesnė nei po 20 mg tris kartus per parą. Šis sildenafilio koncentracijos padidėjimas atitinka specialaus plano vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su CYP3A4 inhibitoriais (išskyrus stipriausius CYP3A4 fermentų inhibitorius, pavyzdžiui, ketokonazolą, itraconazolą, ritonavirą) metu nustatytas ekspozicijos ribas.

Manoma, kad CYP3A4 fermentus sužadinantys vaistiniai preparatai, daro didelę įtaką sildenafilio farmakokinetikai plautine arterine hipertenzija sergančių ligonių organizme. Tai patvirtinta sąveikos tyrimu *in vivo* su CYP3A4 fermentus sužadinančiu vaistiniu preparatu bozentanu.

80 mg sildenafilio tris kartus per parą (esant pusiausvyros apykaitai) kartu su 125 mg bozentano (vidutinio stiprumo CYP3A4, CYP2C9 ir galbūt CYP2C19 fermentus sužadinantis vaistinis preparatas) du kartus per parą 6 dienas vartojusių sveikų savanorių organizme sildenafilio AUC sumažėjo 63 %. Sildenafilio duomenų, gautų atlikus klinikinius tyrimus su PAH sergančiais suaugusiais pacientais, įskaitant 12 savaičių tyrimą, kuriuo buvo siekiama įvertinti geriamojo sildenafilio (po 20 mg tris kartus per parą) veiksmingumą ir saugumą, jį skiriant kartu su bozentanu (pastovi dozė: po 62,5 mg – 125 mg du kartus per parą), populiacinė farmakokinetinė analizė parodė, kad kartu su bozentanu vartojamo sildenafilio ekspozicijos sumažėjimas buvo panašus į tą, kuris pasireiškė sveikiems savanoriams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Jei ligonis kartu vartoja stiprių CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, jonažolę ir rifampiciną, sildenafilio veiksmingumą reikia atidžiai stebėti.

Stiprų citochromo P450 fermentus slopinantį ŽIV proteazės inhibitorių ritonavirą (po 500 mg du kartus per parą) vartojantiems ligoniams, kurie išgėrė vieną 100 mg sildenafilio dozę tada, kai

ritonaviro apykaita buvo pusiausvyrinė, sildenafilio $C_{\max}$ padidėjo 300 % (4 kartus), o AUC – 1000 % (11 kartų). Po 24 valandų sildenafilio apykaita kraujo plazmoje vis dar buvo maždaug 200 ng/ml, o kai vartojamas tik sildenafilis, ji tokiu laiku būna maždaug 5 ng/ml. Toks skirtumas atsiranda dėl stipraus ritonaviro poveikio daugeliui P 450 substratų. Atsižvelgiant į šiuos farmakokinetikos tyrimų duomenis, ligoniams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, sildenafilio vartoti kartu su ritonaviru kontraindikuotina (žr. 4.3 skyrių).

CYP3A4 fermentus slopinantį ŽIV proteazės inhibitorių sakvinavirą (po 1200 mg tris kartus per parą) vartojantiems ligoniams, vieną 100 mg sildenafilio dozę išgėrusių tada, kai sakvinaviro apykaita tapo pusiausvyrinė, sildenafilio $C_{\max}$ padidėjo 140 %, AUC – 210 %. Sildenafilis sakvinaviro farmakokinetikai įtakos nedarė. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje.

Vidutinio poveikio CYP3A4 fermentų inhibitorių eritromiciną (5 paras po 500 mg du kartus per parą) vartojantiems ligoniams, kurie išgėrė vieną 100 mg sildenafilio dozę tada, kai eritromicino apykaita buvo pusiausvyrinė, sisteminė sildenafilio ekspozicija (AUC) padidėjo 182 %. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje. Sveikų savanorių vyrų, vartojusių azitromiciną (3 paras po 500 mg per parą), organizme sildenafilio AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$ ir eliminacijos greičio konstanta bei sildenafilio ir svarbiausio kraujyje esančio jo metabolito pusinės eliminacijos laikas nepakito. Dozės keisti nereikia. Sveikų savanorių organizme 800 mg cimetidino, kuris yra citochromo P450 fermentų inhibitorius ir nespecifinio poveikio CYP3A4 fermentų inhibitorius, padidino sildenafilio (50 mg) koncentraciją kraujo plazmoje 56 %. Dozės keisti nereikia.

Laukiama, kad stipriausi CYP3A4 inhibitoriai, pavyzdžiui, ketokonazolas ir itrakonazolas, sukels tokį patį poveikį kaip ritonaviras (žr. 4.3 skyrių). Manoma, kad CYP3A4 inhibitorių (pvz.: klaritromicino, telitromicino, nefazodono) poveikis bus tarpinis tarp ritonaviro ir CYP3A4 inhibitorių sakvinaviro ar eritromicino, susidarant septynis kartus didesnei ekspozicijai. Taigi, jeigu sildenafilis vartojamas kartu su CYP3A4 inhibitoriais, rekomenduojama sumažinti jo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Ligonų, sergančių plautine arterine hipertenzija, tyrimų farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, beta adrenoreceptorių blokatorių vartojimas ir CYP3A4 substratų derinys gali dar smarkiau padidinti kartu vartojamo sildenafilio ekspoziciją nei vienas CYP3A4 substratas.

Greipfrutų sultys yra silpnas CYP3A4 fermentų, veikiančių metabolizmą žarnų sienoje, inhibitorius, taigi gali šiek tiek padidinti sildenafilio koncentraciją kraujyje. Dozės keisti nereikia, bet sildenafilio vartoti kartu su greipfrutų sultimis nerekomenduojama.

Pavienės antacidinių vaistinių preparatų (magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido) dozės poveikio sildenafilio biologiniam prieinamumui nedarė.

Kartu geriama kontraceptikai (etinilestradiolis 30 µg ir levonorgestrelis 150 µg) sildenafilio farmakokinetikai įtakos neturėjo.

Nikorandilas yra nitrato ir medžiagos, sužadinančios kalio kanalus, hibridas. Kadangi šiame vaistiniame preparate yra nitratų, jis gali labai sąveikauti su sildenafiliu (žr. 4.3 skyrių).

Sildenafilio įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Tyrimai in vitro

Sildenafilis yra silpnas citochromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 izoformų inhibitorius ($IC_{50} > 150 \mu\text{mol}$).

Apie sildenafilio ir neselektyviųjų fosfodiesterazės inhibitorių, pavyzdžiui, teofilino ar dipiridamolo, sąveiką duomenų nėra.

Tyrimai in vivo

Kartu su sildenafiliu (50 mg) vartojant CYP2C9 fermentų metabolizuojamą tolbutamido (250 mg) arba varfarino (40 mg), kokios nors reikšmingos sąveikos nepastebėta.

Manoma, kad sildenafilis kliniškai reikšmingo poveikio CYP3A4 nesukelia, nes atorvastatino ekspozicija labai nepadidėjo (AUC padidėjo 11 %).

Sildenafilio (vienkartinė 100 mg dozė) sąveikos su acenokumaroliu nenustatyta.

Sildenafilis (50 mg) neilgino kraujavimo laiko, pailgėjusio dėl acetilsalicilo rūgšties (150 mg) poveikio.

Sildenafilis (50 mg) nestiprino alkoholio sukeliama hipotenzinio poveikio sveikiems savanoriams, kurių kraujo plazmoje didžiausia alkoholio koncentracija buvo 80 mg/dl.

Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, sildenafilis, kai jo apykaita buvo pusiausvyrinė (80 mg tris kartus per parą), bozentano (po 125 mg du kartus per parą) AUC padidino 50 %. Su PAH sergančiais suaugusiais pacientais, kuriems buvo skiriamas foninis gydymas bozentanu (po 62,5 mg – 125 mg du kartus per parą), atlikto tyrimo duomenų populiacinė farmakokinetinė analizė parodė, kad, esant pusiausvyrinei sildenafilio koncentracijai (po 20 mg tris kartus per parą), bozentano AUC padidėjo (20% (95% PI: 9,8 – 30,8) ir buvo mažesnis nei tas, kuris pasireiškė bozentaną kartu su sildenafiliu (po 80 mg tris kartus per parą) vartojusiems sveikiems savanoriams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Specifinės sąveikos tyrimo duomenimis, hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie sildenafilio (100 mg) vartojo kartu su amlodipinu, sistolinis kraujospūdis gulint ant nugaros sumažėjo papildomai 8 mm Hg, o diastolinis – 7 mm Hg. Tiek pat kraujospūdis sumažėjo ir sveikiems savanoriams, vartojusiems vien sildenafilį.

Trijų specifinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų duomenimis, alfa adrenoreceptorių blokatorių doksazosiną (4 mg ir 8 mg) ir sildenafilį (25 mg, 50 mg arba 100 mg) vartojo kartu ligoniai, sergantys gerybine prostatos hiperplazija (GPH), kuriems gydymas doksazosinu stabilizavo būklę. Šių tyrimų duomenimis, ant nugaros gulintiems ligoniams kraujospūdis sumažėjo papildomai vidutiniškai atitinkamai 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg ir 8/4 mm Hg, o stovint - vidutiniškai atitinkamai 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg ir 4/5 mm Hg. Tiems ligoniams, kuriems kartu su sildenafiliu vartojamas doksazosinas stabilizavo būklę, ortostatinės hipotenzijos simptomai pasireiškė nedažnai. Pasireiškė galvos sukimasis svaigulys, bet ne sinkopė. Kai kuriems jautriems žmonėms sildenafilio ir alfa adrenoreceptorių blokatorių vartojimas kartu gali sukelti simptominę hipotenziją (žr. 4.4 skyrių).

Sildenafilis (100 mg), suvartotas nusistovėjus pusiausvyrinei ŽIV proteazės inhibitoriaus sakvinaviro (metabolizuoja CYP3A4 fermentai) apykaitai, įtakos jo farmakokinetikai nedarė.

Žinant, kad sildenafilis veikia azoto oksido ir cGMP reakcijų grandinę (žr. 5.1 skyrių) ir dėl to stiprina hipotenzinį nitratų poveikį, jo negalima vartoti kartu su bet kuriais azoto oksido donorais arba nitratais (žr. 4.3 skyrių).

Riociguatas

Ikiklinikiniai tyrimai parodė papildomą sisteminio kraujospūdžio sumažėjimą FDE5 inhibitorius vartojant kartu su riociguatu. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, įrodyta, kad riociguatas padidina hipotenzinį FDE5 inhibitorių poveikį. Nėra palankaus tokio derinio klinikinio poveikio tirtose populiacijose įrodymų. Riociguatą vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant sildenafilį, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Sildenafilis neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio kartu vartojamų geriamų kontraceptinių vaistinių preparatų (etinilestradiolis 30 µg ir levonorgestrelis 150 µg) koncentracijai plazmoje.

Pacientams, sergantiems hipertenzija, vartojantiems sakubitrilo / valsartano (nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai) papildomai pavartojus vienkartinę sildenafilio dozę, kraujospūdis, palyginti su vien tik sakubitrilo / valsartano vartojimu, sumažėjo reikšmingai daugiau. Todėl reikia būti atsargiems pradedant skirti sildenafilį pacientams, kurie gydomi sakubitrilo / valsartanu.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Duomenys apie Revatio poveikį nėščioms moterims yra riboti. Revatio nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja tinkamų kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie sildenafilio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimais su gyvūnais nei tiesioginio, nei netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus raidai nenustatyta. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, vaistinis preparatas daro toksinį poveikį postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Revatio dėl duomenų stokos nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Su žindyvėmis reikiamų ir tinkamai kontroliuojamų tyrimų neatlikta. Vienos žindyvės duomenys rodo, kad į motinos pieną išsiskiria labai mažai sildenafilio ir jo veikliojo metabolito N-desmetilsildenafilio. Klinikinių duomenų apie nepageidaujamą poveikį žindomiems kūdikiams nėra, tačiau, atsižvelgiant į suvartojamą kiekį, nepageidaujamo poveikio nesitikima. Vaistinį preparatą skiriantys medikai turi atidžiai įvertinti klinikinį sildenafilio poreikį motinai ir galimą nepageidaujamą poveikį žindomam vaikui.

Vaisingumas

Iprastų toksinio poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Revatio gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

Ligonį reikia perspėti, kad Revatio gali pabloginti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus, nes klinikinių tyrimų metu vaistinis preparatas sukėlė galvos svaigimą ir regėjimo pokytį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų suvestinė

Pagrindžiamąjį klinikinį placebo kontroliuojamojo tyrimo metu 207 pacientams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas 20 mg, 40 mg arba 80 mg Revatio dozėmis tris kartus per parą ir 70 pacientų atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas placebo. Tyrimas truko 12 savaičių. Bendras gydymo nutraukimo dažnis pacientų, gydytų 20 mg, 40 mg arba 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą, grupėje buvo atitinkamai 2,9 %, 3,0 % ir 8,5 %, palyginti su 2,9 % placebo grupėje. 259 asmenys iš 277 pagrindžiamajame tyrime dalyvavusių tiriamųjų, toliau dalyvavo ilgalaikiame tyrime. Buvo vartotos iki 80 mg dozės tris kartus per parą (4 kartus didesnė dozė už rekomenduojamą 20 mg tris kartus per parą) ir po 3 metų 87 % iš 183 pacientų, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas, vartojo 80 mg Revatio dozę tris kartus per parą.

Placebo kontroliuojamojo tyrimo metu plautine arterine hipertenzija sergantys pacientai buvo papildomai gydomi Revatio kartu su epoprostenoliu į veną. Iš viso 134 pacientai buvo gydomi Revatio (nustatytas dozės didinimas nuo 20 mg iki 40 mg, o vėliau – iki 80 mg tris kartus per parą, jeigu pacientas toleravo) ir epoprostenoliu, o 131 pacientas vartojo placebo ir epoprostenolį. Gydymo trukmė – 16 savaičių. Pacientų, vartojusių sildenafilį ir epoprostenolį, bendrasis gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 5,2 %, palyginti su 10,7 % placebo ir epoprostenolį vartojusių pacientų. Užregistruotos naujos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažniau pasireiškė sildenafilio ir epoprostenolio grupėje, buvo šios: akių hiperemija, miglotas matymas, nosies

užgulimas, prakaitavimas naktį, nugaros skausmas, burnos džiūvimas. Žinomų nepageidaujamų reakcijų (galvos skausmas, paraudimas, galūnių skausmas, edema) dažniau buvo nustatoma sildenafiliu ir epoprostenoliu gydomiems pacientams, palyginti su placebo ir epoprostenolį vartojančiais pacientais. 242 asmenys iš tiriamųjų, kurie baigė pradinį tyrimą, grupės toliau dalyvavo ilgalaikiame tyrime. Buvo vartotos iki 80 mg dozės tris kartus per parą ir po 3 metų 68 % iš 133 pacientų, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas, vartojo 80 mg Revatio dozę tris kartus per parą.

Dviejų placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu nepageidaujami reiškiniai daugeliu atvejų buvo lengvi ir vidutinio sunkumo. Dažniausiai, palyginti su placebo, pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų (10 % arba daugiau) vartojant Revatio, buvo galvos skausmas, karščio pylimas, dispepsija, viduriavimas ir galūnių skausmas.

Atlikus tyrimą, kurio metu buvo vertinamas skirtingų sildenafilio dozių poveikis, sildenafilio 20 mg tris kartus per parą (rekomenduojama dozė) ir sildenafilio 80 mg tris kartus per parą (4 kartus didesnė už rekomenduojamą dozę) saugumo duomenys atitiko ankstesniuose suaugusiųjų PAH tyrimuose nustatytus sildenafilio saugumo duomenis.

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Nepageidaujamos reakcijos, kurių buvo > 1 % Revatio vartojusių ligonių ir kurių pagrindinio tyrimo metu ar bendrais abiejų placebo kontroliuojamųjų Revatio klinikinių tyrimų duomenimis, dažniau (skirtumas > 1 %) pasitaikė plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams, kurie vartojo 20 mg, 40 mg arba 80 mg Revatio dozes tris kartus per parą, išvardytos toliau esančioje 1 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas (remiantis turimais duomenimis, dažnio nustatyti negalima). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys įrašyti kursyvu.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems, pasireiškusių placebo kontroliuojamuose sildenafilio tyrimuose su PAH sergančiais pacientais ir poregistracinio stebėjimo duomenimis

MedDRA organų sistemų klasės (V. 14.0)	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	
Dažni	Puriojo ląstelių uždegimas, gripas, bronchitas, sinusitas, rinitas, gastroenteritas.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažni	Anemija.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Skysčių susikaupimas.
Psichikos sutrikimai	
Dažni	Nemiga, nerimas.
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas.
Dažni	Migrena, drebulys, parestezija, deginimo pojūtis, hipestezija.
Akių sutrikimai	
Dažni	Tinklainės kraujosruva, regėjimo sutrikimas, miglotas matymas, fotofobija, chromatopsija, cianopsija, akies dirginimas, akių hiperemija.
Nedažni	Regėjimo aštrumo sumažėjimas, diplopija, nenormalūs pojūčiai akyje.
Dažnis nežinomas	<i>Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija* (NAION), tinklainės kraujagyslių okliuzija*, akipločio defektas*</i>
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažni	Galvos sukimasis.
Dažnis nežinomas	<i>Staigus apkurimas</i>

MedDRA organų sistemų klasės (V. 14.0)	Nepageidaujama reakcija
Kraujagyslių sutrikimai Labai dažni Dažnis nežinomas	Veido ir kaklo paraudimas. <i>Hipotenzija</i>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni	Kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas.
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni Dažni	Viduriavimas, dispepsija. Gastritas, gastroezofaginio reflukso liga, hemorojus, pilvo išpūtimas, burnos džiūvimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Dažni Dažnis nežinomas	Alopecija, eritema, prakaitavimas naktį. <i>Išbėrimas.</i>
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni Dažni	Galūnių skausmas. Mialgija, nugaros skausmas.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Nedažni	Hematurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Nedažni	Varpos kraujavimas, hematospermija, ginekomastija. <i>Priapizmas, sustiprėjusi erekcija</i>
Dažnis nežinomas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Dažni	Karščiavimas.

*Šios vaistinio preparato reakcijos pasireiškė pacientams, kurie sildenafilį vartojo vyrų erekcijos sutrikimams (VES) gydyti.

Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamojo Revatio tyrimo, kuriame dalyvavo nuo 1 iki 17 metų pacientai, kuriems diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija, duomenimis, iš viso 174 pacientams taikytas gydymas pagal vartojimo tris kartus per parą planą, vartojant mažą (po 10 mg pacientams, kurių kūno svoris yra > 20 kg, mažą dozė neskirta nei vienam pacientui, kurio kūno svoris buvo ≤ 20 kg), vidutinę (po 10 mg pacientams, kurių kūno svoris yra ≥ 8-20 kg, po 20 mg pacientams, kurių kūno svoris yra ≥ 20-45 kg, po 40 mg pacientams, kurių kūno svoris yra > 45 kg) arba didelę Revatio dozę (po 20 mg pacientams, kurių kūno svoris yra ≥ 8-20 kg, po 40 mg pacientams, kurių kūno svoris yra ≥ 20-45 kg, po 80 mg pacientams, kurių kūno svoris yra > 45 kg), o 60 pacientų vartojo placebą.

Šio tyrimo su vaikais duomenimis, pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pobūdis iš esmės buvo panašus į nustatytąjį suaugusiems (žr. anksčiau pateiktą lentelę). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, ≥ 1 % dažniu pasireiškę Revatio (įvairias dozes) vartojusiems pacientams, > 1 % dažniau nei placebą vartojusiems pacientams, buvo kūno temperatūros padidėjimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija (kiekvieno 11,5 %), vėmimas (10,9 %), sustiprėjusi erekcija (įskaitant savaiminę varpos erekciją vyriškosios lyties tiriamiesiems) (9,0 %), pykinimas, bronchitas (kiekvieno 4,6 %), faringitas (4,0 %), rinorėja (3,4 %) ir plaučių uždegimas, rinitas (kiekvieno 2,9 %).

Iš 234 vaikų populiacijos tiriamųjų, gydytų per trumpalaikį, placebu kontroliuojamą tyrimą, į ilgalaikį tęstinį tyrimą buvo įtraukta 220 tiriamųjų. Tiriamųjų, kuriems buvo skirtas aktyvus gydymas sildenafiliu, toliau buvo gydomi tokiu pačiu dozavimo režimu, o per trumpalaikį tyrimą placebo grupei priklausę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti gydyti sildenafiliu.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta per visą trumpalaikio ir ilgalaikio tyrimų laikotarpį, buvo panašios į pastebėtas per trumpalaikį tyrimą. Nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos >10 % iš 229 sildenafiliu gydytų pacientų (jungtinė įvairių dozių grupė, įskaitant 9 pacientus, kurie nepratę dalyvavimo ilgalaikiame tyrime), buvo viršutinių kvėpavimo

takų infekcija (31 %), galvos skausmas (26 %), vėmimas (22 %), bronchitas (20 %), faringitas (18 %), karščiavimas (17 %), viduriavimas (15 %) ir gripas, kraujavimas iš nosies (po 12 %). Daugelis šių nepageidaujamų reakcijų laikomos lengvomis ar vidutinio sunkumo.

94 (41 %) iš 229 tiriamųjų, kurie vartojo sildenafilį, nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos. Iš 94 tiriamųjų, pranešusių apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, 14/55 (25,5 %) tiriamųjų buvo mažos dozės grupėje, 35/74 (47,3 %) vidutinės dozės grupėje ir 45/100 (45 %) didelės dozės grupėje. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai pasireiškę ≥ 1 % dažnumu įvairias sildenafilio dozes vartojusiems pacientams buvo pneumonija (7,4%), širdies nepakankamumas, plautinė hipertenzija (po 5,2 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (3,1%), dešiniojo skilvelio nepakankamumas, gastroenteritas (po 2,6 %), apalpinimas, bronchitas, bronchopneumonija, plautinė arterinė hipertenzija (2,2 %), krūtinės skausmas, dantų kariesas (po 1,7 %), ir kardiogeninis šokas, virusinis gastroenteritas, šlapimo takų infekcija (po 1,3 %).

Su gydymu susijusios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo enterokolitas, traukuliai, padidėjusio jautrumo reakcija, stridoras, hipoksija, neurosensorinis kurtumas ir skilvelinė aritmija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinė ne didesnė kaip 800 mg sildenafilio dozė sveikiems savanoriams sukėlė tokias pat nepageidaujamas reakcijas kaip mažesnės dozės, tačiau jos pasireiškė dažniau ir buvo sunkesnės. Išgėrus vienkartinę 200 mg dozę, vaistinio preparato veiksmingumas nepadidėjo, bet kilo daugiau nepageidaujamų reakcijų (galvos skausmas, karščio pylimas, galvos svaigimas, dispepsija, nosies užgulimas ir regėjimo sutrikimas).

Vaistinio preparato perdozavus, taikomos, jei reikia, įprastinės palaikomojo gydymo priemonės. Kadangi sildenafilis stipriai prisijungia prie kraujo plazmos baltymų ir nepasišalina su šlapimu, dializė jo klirenso greitinti neturėtų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urogenitalinę sistemą veikiantys vaistai, vaistai erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, ATC kodas – G04BE03.

Veikimo mechanizmas

Sildenafilis yra stipraus poveikio selektyvus ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) specifinės 5-o tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitorius. Šis fermentas atsakingas už cGMF skaldymą. FDE5 būna ne tik varpos akytkūnyje, bet ir plaučių kraujagyslėse. Sildenafilis didina cGMF kiekį plaučių kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse ir jas atpalaiduoja. Ligoniams, kurie serga plautine arterine hipertenzija, vaistinis preparatas išplečia plaučių kraujagysles ir mažiau kitas organizmo kraujagysles.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad sildenafilis selektyviai veikia FDE5. FDE5 jis slopina daug stipriau negu kitas žinomas fosfodiesterazes. Nustatyta, kad poveikis FDE5 yra 10 kartų didesnis už poveikį FDE6, nuo kurios priklauso šviesos perdavimas tinklainėje. Didžiausia rekomenduojama sildenafilio dozė FDE5 veikia 80 kartų stipriau nei FDE1, ir 700 kartų stipriau negi FDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ar 11. FDE5 vaistinis preparatas veikia 4000 kartų stipriau nei FDE3, t. y. cAMF specifinę fosfodiesterazę, kuri svarbi reguliuojant širdies kontraktiškumą.

Sildenafilio poveikis kraujospūdžiui silpnas, trumpalaikis ir daugeliu atvejų kliniškai nereikšmingas. Sistemine hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie ilgą laiką vartojo 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą, daugiausia vidutinis sistolinis kraujospūdis sumažėjo 9,4 mm Hg, o diastolinis – 9,1 mm Hg, palyginti su pradiniu. Ligoniams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, kurie ilgą laiką vartojo 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą, kraujospūdis sumažėjo mažiau (sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo po 2 mm Hg). Vartojant rekomenduojamą 20 mg dozę tris kartus per parą, sistolinis ar diastolinis kraujospūdis nesumažėjo.

Sveikiems savanoriams, išgėrusiems vieną ne didesnę kaip 100 mg sildenafilio dozę, kliniškai reikšmingų pokyčių EKG nenustatyta. Ilgą laiką vartojant po 80 mg sildenafilio dozę tris kartus per parą plautine arterine hipertenzija sergantiems ligoniams taip pat kliniškai reikšmingų pokyčių EKG nenustatyta.

Atliktas tyrimas nustatyti išgertos vienkartinės 100 mg sildenafilio dozės poveikį kraujotakai. Jame dalyvavo 14 ligonių, sergančių sunkia širdies vainikinių arterijų liga (VKL) (mažiausiai viena vainikinė arterija buvo susiaurėjusi daugiau kaip 70 %). Tyrimo duomenimis, vidutinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis ramybės metu sumažėjo atitinkamai 7 % ir 6 %, palyginti su buvusiu prieš vaistinio preparato vartojimą. Vidutinis sistolinis kraujospūdis plaučių arterijose sumažėjo 9 %. Poveikio širdies išstumiama kraujo tūriui sildenafilis nedarė, kraujo tėkmės per susiaurėjusias vainikines kraujagysles nesutrikdė.

Kai kuriems ligoniams, išgėrusiems 100 mg sildenafilio dozę, po 1 val. lengvai trumpam sutriko spalvų (mėlynos ir žalios) skyrimas (pagal *Farnsworth-Munsell* 100 atspalvių testą), tačiau, praėjus 2 valandoms po vartojimo, sutrikimo jau nebuvo. Manoma, kad spalvų skyrimo sutrikimą lemia FDE6, nuo kurios priklauso šviesos perdavimas tinklainėje, slopinimas. Poveikio regėjimo aštrumui ir kontrasto jutimui sildenafilis nedarė. Mažos apimties klinikinio placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 9 pacientai, sergantys ankstyvąja nuo amžiaus priklausoma tinklainės geltonosios dėmės degeneracija, viena 100 mg sildenafilio dozė regos tyrimų (regos aštrumo, Amslerio koordinacinių nustatymo, judančios šviesos spalvų skyrimo, Humprejus perimetrijos ir fotostreso) rodmenų reikšmingai nekeitė.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas gydant suaugusiuosius, sergančius plautine arterine hipertenzija (PAH)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrime dalyvavo 278 ligoniai, sergantys įvairios kilmės plautine hipertenzija (PAH): pirminė; sukelta jungiamojo audinio ligos; pasireikšusi po chirurginės įgimtų širdies ydų operacijos. Pacientai atsitiktinai paskirti į vieną iš keturių grupių: placebo ar gydymo 20 mg, 40 mg arba 80 mg sildenafilio tris kartus per parą. Iš 278 atsitiktinės atrankos būdu suskirstytų ligonių, 277 ligoniai vartojo ne mažiau kaip vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę. Tyrime dalyvavo 68 (25 %) vyrai ir 209 (75 %) moterys, kurių vidutinis amžius buvo 49 metai (18-81 metų), per 6 minutes (ėjimo mėginys) nuėjo nuo 100 iki 450 metrų imtinai (vidutiniškai 344 metrus). 175 ligoniams (63 %) nustatyta pirminė plautinė hipertenzija, 84 (30 %) – PAH, susijusi su jungiamojo audinio liga ir 18 (7 %) - PAH po chirurginių įgimtų širdies ydų operacijų. Daugeliu atvejų liga priskirta II (107 iš 277, 39 %) ir III (160 iš 277, 58 %) funkcinėi klasei pagal PSO su 6 minučiųėjimo mėginiu nuo 378 iki 326 metrų atitinkamai; keliems ligoniams prieš gydymą diagnozuota I (1 iš 277, 0,4 %) ir IV (9 iš 277, 3 %) funkcinės klasės liga. Ligoniai, kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija nesiekė 45 % ir tie, kurių kairiojo skilvelio sutrumpėjimo frakcija nesiekė 0,2, netirti.

Sildenafilio (arba placebo) skirta papildomai ligoniams, jau gydomiems kitų vaistinių preparatų deriniais: antikoagulantais, digoksinu, kalcio kanalų blokatoriais, diuretikais arba deguonimi. Nebuvo leidžiama papildomai vartoti prostaciklino, prostaciklino analogų, endotelio receptorių antagonistų ir arginino maisto papildų. Ligoniai, kuriems prieš tai gydymas bozentanu buvo nesėkmingas, iš tyrimo buvo pašalinti.

Pirmasis efektyvumo tyrimo tikslas – įvertinti, kaip po 12 savaičių pakito 6 minučių ėjimo mėginio (6 MĖM) rezultatai, palyginti su buvusiais prieš tyrimą. Visų trijų sildenafilio dozių grupių tiriamųjų, palyginti su placebo, 6 MĖM statistiškai reikšmingai pailgėjo. Palyginti su placebo, 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą vartojusių ligonių 6 MĖM pailgėjo atitinkamai 45 metrais ($p < 0,0001$), 46 metrais ($p < 0,0001$) ir 50 metrų ($p < 0,0001$). Poveikis tarp sildenafilio grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Pacientų, kurių pradinis 6 MĖM buvo < 325 m, veiksmingumas padidėjo vartojant didesnes dozes (palyginti su placebo, pagerėjimas 58 metrais, 65 metrais ir 87 metrais, vartojant atitinkamai 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozes tris kartus per parą).

Analizuojant pagal PSO funkcinės klasės, nustatytas statistiškai reikšmingas 6 MĖM pailgėjimas 20 mg dozės grupėje. Esant II ar III funkcinėi klasei, palyginti su placebo, nustatytas atitinkamai 49 metrų ($p = 0,0007$) ar 45 metrų ($p = 0,0031$) atstumo pailgėjimas.

6 MĖM pagerėjo po 4 gydymo savaičių ir išliko 8 bei 12 savaitę. Tyrimo rezultatai paprastai atitiko prieš tyrimą nustatytus pogrupiuose, sugrupuotuose pagal etiologiją (pirminė ir su jungiamojo audinio liga susijusi plautinė arterinė hipertenzija), PSO funkcinę klasę, lytį, rasę, geografinę padėtį, vidutinį plautinį arterinį kraujospūdį (PAKS) ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksą (PKPI).

Palyginti su placebo, statistiškai reikšmingai sumažėjo visas sildenafilio dozes vartojusių pacientų vidutinis plautinis arterinis kraujospūdis (vPAKS) ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP). Gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą poveikis vPAKS, palyginti su placebo, buvo atitinkamai $-2,7$ mm Hg ($p = 0,04$), $-3,0$ mm Hg ($p = 0,01$) arba $-5,1$ mm Hg ($p = 0,0001$). Gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą poveikis PKP, palyginti su placebo, buvo atitinkamai -178 din.s/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 din.s/cm⁵ ($p = 0,0017$) arba -320 din.s/cm⁵ ($p < 0,0001$). Po 12 savaičių gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis PKP sumažėjimas procentais (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) buvo proporcingai didesnis nei sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo (SKP) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Sildenafilio įtaka mirštamumui nežinoma.

Dvyliką savaitę pagerėjimas bent viena PSO funkcinė klase buvo nustatytas didesnei procentinei daliai pacientų visų sildenafilio dozių (t. y. 28 %, 36 % ir 42 % tiriamiesiems, kurie vartojo atitinkamai 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą) grupėse, palyginti su placebo grupe (7 %). Atitinkami šansų santykiai buvo 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) ir 5,75 ($p < 0,0001$).

Ilgalaikio išgyvenamumo duomenys anksčiau negydytų pacientų grupėje

Pagrindžiamajame tyrime dalyvavę pacientai galėjo dalyvauti ilgalaikiame atviru būdu atliktame tęstiniame tyrime. Trečiaisiais metais 87 % pacientų vartojo 80 mg dozę tris kartus per parą. Pagrindžiamą tyrimą metu Revatio vartojo 207 pacientai, o jų ilgalaikis išgyvenamumas buvo vertintas ne trumpiau kaip 3 metus. Šioje populiacijoje išgyvenamumo *Kaplan-Meier* įvertis 1-ais, 2-ais ir 3-ais metais buvo atitinkamai 96 %, 91 % ir 82 %. Pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta II funkcinė klasė pagal PSO, išgyvenamumas 1-ais, 2-ais ir 3-ais metais buvo atitinkamai 99 %, 91 % ir 84 %, o pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta III funkcinė klasė pagal PSO atitinkamai 94 %, 90 % ir 81 %.

Veiksmingumas gydant suaugusiuosius, sergančius plautine arterine hipertenzija (PAH) (kai sildenafilis vartojamas kartu su epoprostenoliu)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklu būdu atliktame tyrime dalyvavo 267 ligoniai, sergantys plautine arterine hipertenzija (PAH), kurių būklė stabilizuota vartojant epoprostenolį į veną. 212 iš 267 PAH ligonių diagnozuota pirminė plautinė arterinė hipertenzija (79 %) ir 55 iš 267 – PAH, susijusi su jungiamojo audinio liga (21 %). Daugelio ligonių liga priskirta II (68 iš 267, 26 %) ir III (175 iš 267, 66 %) funkcinėi klasei pagal PSO. Keliems ligoniams prieš gydymą diagnozuota I (3 iš 267, 1 %) ir IV (16 iš 267, 6 %) funkcinės klasės liga. Kelių pacientų (5 iš 267, 2 %) funkcinė klasė pagal PSO buvo nežinoma. Pacientai atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir vartojo placebo arba sildenafilį (nustatytas dozės didinimas nuo 20 mg iki 40 mg, o vėliau – iki 80 mg tris kartus per parą, jeigu pacientas toleravo) ir kartu epoprostenolį į veną.

Svarbiausia veiksmingumo vertinamoji baigtis – prieš tyrimą buvusių 6 minučių ėjimo mėginio duomenų pokytis per 16 savaičių. Sildenafilio grupės tiriamųjų, palyginti su placebo, per 6 minutes nueinamas atstumas statistiškai reikšmingai pailgėjo. Sildenafilį vartoję ligoniai, palyginti su vartojusiais placebo, nuėjo vidutiniškai 26 metrais toliau (95 % PI: 10,8; 41,2) ($p = 0,0009$). Pacientai, kurių prieš tyrimą nueinamas atstumas buvo ≥ 325 metrai, veikiant sildenafiliui, palyginti su placebo, nuėjo 38,4 metrais toliau. Pacientai, kurių prieš tyrimą nueinamas atstumas buvo < 325 metrų, veikiant sildenafiliui, palyginti su placebo, nuėjo 2,3 metrais toliau. Pacientų, sergančių pirmine PAH, nueinamas atstumas pailgėjo 31,1 metro, palyginti su 7,7 metro pailgėjimu pacientų, sergančių PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga. Atsižvelgus į mažą imties dydį, duomenų skirtumai atsitiktiniu būdu suskirstytuose pogrupiuose gali būti didesni.

Sildenafilį vartojusių pacientų, palyginti su placebo vartojusiais, vidutinis plautinis arterinis kraujospūdis (vPAKS) statistiškai reikšmingai sumažėjo. Gydomo sildenafiliu efektyvumas, palyginti su placebo, buvo $-3,9$ mm Hg (95 % PI: $-5,7$, $-2,1$; $p = 0,00003$). Laikotarpis, po kurio paciento klinikinė būklė pablogėjo, buvo antrinė vertinamoji baigtis, apibūdinama kaip laikotarpis, parėjęs nuo suskirstymo į grupes iki pirmųjų klinikinės būklės pablogėjimo reiškinių (paciento mirtis, plaučių persodinimo operacija, gydymo bozentanu pradžia arba klinikinės būklės pablogėjimas, dėl kurio prireikė keisti gydymą epoprostenoliu). Gydymas sildenafiliu, palyginti su placebo, reikšmingai pailgino laikotarpį, po kurio PAH sergančio paciento klinikinė būklė pablogėjo ($p = 0,0074$). Klinikinė būklė pablogėjo 23 placebo grupės tiriamųjų (17,6 %), palyginti su 8 sildenafilio grupės tiriamaisiais (6,0 %).

Ilgalaikio išgyvenamumo duomenys foninio gydymo epoprostenoliu tyrimo metu

Papildomo gydymo epoprostenoliu tyrime dalyvavę pacientai galėjo toliau dalyvauti atviru būdu atliekamame ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Trečiaisiais metais 68 % pacientų vartojo 80 mg dozę tris kartus per parą. Iš viso 134 pacientai buvo gydyti Revatio pradinio tyrimo metu, o jų ilgalaikio išgyvenamumo būklė buvo įvertinta praėjus ne mažiau kaip 3 metams. Išgyvenimo 1, 2 ir 3 metus *Kaplan-Meier* įvertinys šioje grupėje buvo atitinkamai 92 %, 81 % ir 74 %.

Veiksmingumas ir saugumas gydant PAH sergančius suaugusius pacientus (skiriant kartu su bozentanu)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklu būdu atliktame tyrime dalyvavo 103 kliniškai stabilūs tiriamieji, sergantys plautine arterine hipertenzija (PAH) (II ir III PSO funkcinė klasė), kurie bent tris mėnesius buvo gydyti bozentanu. Kai kurie iš jų sirgo pirmine PAH, o kiti – PAH, susijusia su jungiamojo audinio ligomis. Pacientai atsitiktine tvarka buvo atrinkti į placebo grupę arba į sildenafilio (po 20 mg tris kartus per parą) kartu su bozentanu (po 62,5-125 mg du kartus per parą) vartojusiųjų grupę. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo įvertinti, kaip po 12 savaičių pakito 6 MĖM rezultatai, palyginti su buvusiais prieš tyrimą. Tarp sildenafilį (po 20 mg tris kartus per parą) ir placebo vartojusiųjų pacientų reikšmingų 6 MĖM tyrimo rezultatų pokyčių skirtumų, palyginti su buvusiais prieš tyrimą, nebuvo nustatyta (atitinkamai 13,62 m (95% PI: $-3,89 - 31,12$) ir 14,08 m (95% PI: $-1,78 - 29,95$)).

6 MĖM skirtumų buvo pastebėta tarp pirmine PAH sergančių pacientų ir pacientų, kurie sirgo su jungiamojo audinio ligomis susijusia PAH. Pirmine PAH sergančių 67 tiriamųjų vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, sildenafilio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 26,39 m (95% PI: 10,70 – 42,08) ir 11,84 m (95% PI: $-8,83 - 32,52$). Tačiau su jungiamojo audinio ligomis susijusia PAH sergančių 36 tiriamųjų vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, sildenafilio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 18,32 m (95% PI: $-65,66 - 29,02$) ir 17,50 m (95% PI: $-9,41 - 44,41$).

Nepageidaujami reiškiniai iš esmės buvo panašūs abiejose vaistinėmis preparatais (sildenafiliu kartu su bozentanu arba vien tik bozentanu) gydytų tiriamųjų grupėse ir atitiko žinomus sildenafilio monoterapijos saugumo duomenis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Poveikis PAH sergančių suaugusiųjų mirštamumui

Tyrimas, kuriuo siekta ištirti skirtingų sildenafilio dozių įtaką suaugusiųjų, sergančių PAH, mirštamumui, buvo atliktas pastebėjus didesnę mirštamumo riziką pacientams vaikams, tris kartus per

parą vartojusiems didelę sildenafilio dozę, apskaičiuotą pagal kūno svorį, palyginti su pacientais, vartojusiais mažesnę dozę ilgalaikio tęstinio vaikų klinikinio tyrimo metu (žr. toliau Vaikų populiacija – Plautinė arterinė hipertenzija – Ilgalaikio tęstinio tyrimo duomenys).

Tai buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, lygiagrečių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 385 suaugusieji, sergantys PAH. Pacientai santykiu 1:1:1 atsitiktine tvarka buvo priskirti vienai iš trijų dozavimo grupių (5 mg tris kartus per parą (4 kartus mažesnė nei rekomenduojama dozė), 20 mg tris kartus per parą (rekomenduojama dozė) ir 80 mg tris kartus per parą (4 kartus didesnė nei rekomenduojama dozė)). Dauguma tiriamųjų buvo dar negydyti nuo PAH (83,4 %). Daugumos tiriamųjų PAH etiologija buvo idiopatinė (71,7 %). Dažniausiai pasitaikanti PSO funkcinė klasė buvo III klasė (57,7 % tiriamųjų). Visos trys gydymo grupės buvo gerai subalansuotos pagal pradinius sluoksnių demografinius duomenis, PAH gydymo istoriją ir PAH etiologiją, taip pat PSO funkcinės klasės kategorijas.

Mirštamumas buvo 26,4 % (n = 34) vartojant 5 mg tris kartus per parą dozę, 19,5 % (n = 25) vartojant 20 mg tris kartus per parą dozę ir 14,8 % (n = 19) vartojant 80 mg tris kartus per parą dozę.

Vaikų populiacija

Plautinė arterinė hipertenzija

Keliuose centruose atliktuose atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuosiuose, paralelinių grupių, dozės ribų nustatymo tyrimuose iš viso dalyvavo 234 nuo 1 iki 17 metų tiriamieji. Tiriamųjų (38 % vyriškos ir 62 % moteriškos lyties) kūno svoris buvo ≥ 8 kg, jiems buvo diagnozuota pirminė plautinė hipertenzija (PPH) [33 %] arba antrinė PAH dėl įgimtos širdies ligos [sisteminės kraujotakos plautinė nuosrūva 37 %, koreguojanti chirurginė operacija 30 %]. Atliekant šį tyrimą 63 iš 234 (27 %) pacientų buvo jaunesni kaip 7 metų (maža sildenafilio dozė = 2, vidutinė dozė = 17, didelė dozė = 28, placebo = 16) ir 171 iš 234 (73 %) pacientų buvo 7 metų ar vyresni (maža sildenafilio dozė = 40, vidutinė dozė = 38, didelė dozė = 49, placebo = 44). Daugumai tiriamųjų prieš pradėdant tyrimą buvo nustatyta I (75 iš 234, 32 %) ar II (120 iš 234, 51 %) funkcinė klasė pagal PSO, mažiau pacientų – III (35 iš 234, 15 %) ar IV (1 iš 234, 0,4 %) funkcinė klasė ir kelių pacientų (3 iš 234, 1,3 %) funkcinė klasė pagal PSO buvo nežinoma.

Pacientams anksčiau nebuvo taikytas specifinis PAH gydymas ir tyrimo metu nebuvo leidžiama vartoti prostaciklino, prostaciklino darinių ir endotelino receptorių blokatorių ir nei vienas nevartojo arginino papildų, nitratų, alfa adrenoreceptorių blokatorių ir stipraus poveikio CYP450 3A4 inhibitorių.

Svarbiausias tyrimo tikslas buvo įvertinti ilgalaikio 16 savaičių gydymo geriamuoju sildenafiliu veiksmingumą vaikams gerinant fizinį pajėgumą, įvertintą širdies ir plaučių fizinio krūvio mėginio (ŠPFKM) tiriamiesiems, kurie pagal išsivystymą sugebėjo atlikti mėginį (n = 115). Antrinės vertinamosios baigtys buvo kraujotakos stebėjimas, simptomų įvertinimas, funkcinė klasė pagal PSO, pagrindinio gydymo pakeitimai ir gyvenimo kokybės įvertinimas.

Tiriamieji buvo paskirti į vieną iš trijų gydymo sildenafiliu grupių: mažos (10 mg), vidutinės (10-40 mg) arba didelės Revatio dozės (20-80 mg) vartojimo tris kartus per parą gydymo plano arba placebo. Dozės kiekvienoje grupėje priklausė nuo kūno svorio (žr. 4.8 skyrių). Tiriamųjų, kurie vartojo palaikomųjų vaistinių preparatų (antikoagulantų, digoksiną, kalcio kanalų blokatorių, diuretikų ir [arba] deguonį), dalis prieš pradėdant tyrimą buvo panaši gydymo įvairiomis sildenafilio dozėmis grupėje (47,7 %) ir placebo grupėje (41,7 %).

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo placebo koreguotas procentinis didžiausio VO_2 pokytis 16-tą savaitę, palyginti su pradiniu, įvertintas ŠPFKM gydymo įvairiomis sildenafilio dozėmis grupėse, palyginti su placebo vartojimo grupėje (žr. 2 lentelę). ŠPFKM buvo atlikti iš viso 106 iš 234 (45 %) tiriamųjų: tai buvo ≥ 7 metų vaikai, kurie pagal išsivystymą sugebėjo atlikti ŠPFK mėginį. Jaunesniems kaip 7 metų vaikams (įvairios sildenafilio dozės = 47, placebo = 16) buvo vertintos tik antrinės vertinamosios baigtys. Vidutinio pradinio didžiausio deguonies tūrio (VO_2) rodmenys

gydymo sildenafiliu grupėse buvo panašūs (17,37-18,03 ml/kg/min.) ir šiek tiek didesni placebo grupėje (20,02 ml/kg/min.). Pagrindinės analizės rezultatai (įvairių sildenafilio dozių grupėse, plg. su placebo) buvo statistiškai nereikšmingi ($p = 0,056$) (žr. 2 lentelę). Nustatytas skirtumas tarp vidutinio dydžio sildenafilio dozės ir placebo buvo 11,33 % (95 % PI: 1,72-20,94) (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Placebu koreguotas didžiausio VO_2 pokytis, palyginti su pradiniu, veiklaus vaistinio preparato vartojusiųjų grupėje

Gydymo grupė	Nustatytas skirtumas	95 % pasikliautinis intervalas
Maža dozė (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Vidutinė dozė (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Didelė dozė (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Jungtinė įvairių dozių grupė (n=77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19, 15,60

n=29 placebo grupėje

Rodmenys, remiantis ANCOVA, koreguoti atsižvelgiant į pradinius didžiausio VO_2 , etiologijos ir kūno svorio grupės kovariacijos kintamuosius.

Buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indekso (PKPI) ir vidutinio plautinio arterinio kraujospūdžio (vPAK) pagerėjimas. Ir vidutinės, ir didelės sildenafilio dozės grupėse nustatytas PKPI sumažėjimas, palyginti su placebo, atitinkamai 18 % (95 % PI: nuo 2 % iki 32 %) ir 27 % (95 % PI: nuo 14 % iki 39 %), o mažos dozės grupėje šis rodiklis reikšmingai nesiskyrė nuo placebo (2 % skirtumas). Vidutinės ir didelės sildenafilio dozės grupėse nustatytas vPAK pokytis, palyginti su pradiniu ir lyginant su placebo, buvo atitinkamai -3,5 mmHg (95 % PI: -8,9, 1,9) ir -7,3 mm Hg (95 % PI: -12,4, -2,1), o mažos dozės grupėje šio rodiklio skirtumas, palyginti su placebo, buvo mažas (1,6 mmHg skirtumas). Visose trijose gydymo sildenafiliu grupėse, palyginti su placebo, buvo nustatytas širdies indekso pagerėjimas: mažos, vidutinės ir didelės dozės grupėse atitinkamai 10 %, 4 % ir 15 %.

Reikšmingas funkcinės klasės pagerėjimas buvo nustatytas tik tiriamiesiems, kurie vartojo didelę sildenafilio dozę, palyginti su placebo. Šansų santykis mažos, vidutinės ir didelės sildenafilio dozės grupėse, palyginti su placebo, buvo atitinkamai 0,6 (95 % PI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % PI: 0,75, 6,69) ir 4,52 (95 % PI: 1,56, 13,10).

Ilgalaikio testinio tyrimo duomenys

Iš 234 vaikų populiacijos tiriamųjų, gydytų per trumpalaikį, placebo kontroliuojamą tyrimą, į ilgalaikį testinį tyrimą buvo įtraukta 220 tiriamųjų. Placebo grupėje buvę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti gydyti sildenafiliu; ≤ 20 kg sveriantys tiriamieji buvo įtraukti į vidutinės ar didelės dozės grupes (1:1), o > 20 kg sveriantys tiriamieji – mažos, vidutinės arba didelės dozės grupes (1:1:1). Iš 229 tiriamųjų, kuriems buvo skirta sildenafilio, mažos, vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 55, 74 ir 100 tiriamųjų. Bendra atskirų tiriamųjų trumpalaikio ir ilgalaikio gydymo trukmė nuo dvigubai aklo tyrimo pradžios svyravo nuo 3 iki 3129 dienų. Sildenafilio grupės vidutinė gydymo sildenafiliu trukmė buvo 1696 dienos (išskyrus 5 tiriamuosius, per dvigubai aklą tyrimą vartojusius placebo ir negydytus per ilgalaikį testinį tyrimą).

Išgyvenimo trečiaisiais metais Kaplano ir Mejerio įvertis pacientams, kurių pradinė kūno masė buvo > 20 kg, mažos, vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 94 %, 93 % ir 85 %. Pacientams, kurių pradinė kūno masė buvo ≤ 20 kg, išgyvenimo įvertis vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 94 % ir 93 % (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vykdam tyrimą pranešta apie 42 mirties atvejus gydymo metu arba tolesnio išgyvenimo stebėjimo laikotarpiu. 37 mirties atvejai įvyko prieš duomenų stebėjimo komitetui nusprendžiant titruoti tiriamųjų dozę į mažesnę, dėl nustatyto didelio mirtingumo vartojant didesnes sildenafilio dozes. 37

mirčių atveju, mirtingumo skaičius (%) sildenafilio mažos, vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), ir 22/100 (22%). Vėliau pranešta apie dar 5 mirties atvejus. Mirties priežastys buvo susijusios su PAH. PAH sergantiems vaikų populiacijos pacientams negalima skirti didesnių nei rekomenduojama dozių (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didžiausias VO_2 buvo įvertintas praėjus 1 metams nuo placebo kontroliuojamojo tyrimo pradžios. 59 iš 114 (52 %) sildenafiliu gydytų tiriamųjų, kurie pagal išsivystymą sugebėjo atlikti ŠPFKM, nebuvo jokio didžiausio VO_2 pablogėjimo, palyginti su sildenafilio vartojimo pradžia. Atliekant vertinimą po pirmųjų metų rezultatai buvo panašūs: 191 iš 229 tiriamųjų (83 %), kurie vartojo sildenafilį, funkcinę klasę pagal PSO išliko ta pati arba pagerėjo.

Naujų giminių išliekanti plautinė hipertenzija

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, dviejų lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamas tyrimas atliktas su 59 naujagimiais, sergančiais naujų giminių išliekančia plautine hipertenzija (NIPH) arba hipoksiniu kvėpavimo nepakankamumu (HKN) esant NIPH rizikai, kai oksigenacijos indeksas (OI) yra nuo >15 iki <60. Pirminis tyrimo tikslas buvo įvertinti i.v. leidžiamo sildenafilio veiksmingumą ir saugumą, jo skiriant kartu su inhaliuojamu azoto oksidu (iNO), palyginti tik su iNO.

Gretutinės pirminės vertinamosios baigtys buvo gydymo nesėkmės rodiklis (apibūdintas kaip papildomo NIPH gydymo poreikis), ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos (EKMO) poreikis arba mirtis tyrimo laikotarpiu; taip pat gydymo iNO trukmė po i.v. tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios pacientams, nepatyrusiems gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmės rodiklių skirtumas, lyginant abi gydymo grupes, buvo statistiškai nereikšmingas (27,6 % iNO + i.v. sildenafilio grupėje ir 20,0 % iNO + placebo grupėje). Abiejose grupėse pacientams, nepatyrusiems gydymo nesėkmės, nustatyta vienoda vidutinė gydymo iNO trukmė po i.v. tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios, kuri siekė maždaug 4,1 paras.

Pranešta, kad gydymo metu stebėtų nepageidaujamų reiškinių ir sunkių nepageidaujamų reiškinių iNO + i.v. sildenafilio gydymo grupėje pasireiškė atitinkamai 22 (75,9 %) ir 7 (24,1 %) tiriamiesiems, o iNO + placebo grupėje – atitinkamai 19 (63,3 %) ir 2 (6,7 %) tiriamiesiems. Dažniausiai stebėti nepageidaujami reiškiniai buvo hipotenzija (8 [27,6 %] tiriamieji), hipokalemija (7 [24,1 %] tiriamieji), anemija bei vaistinio preparato nutraukimo sindromas (po 4 [13,8 %] tiriamuosius) ir bradikardija (3 [10,3 %] tiriamieji) iNO + i.v. sildenafilio gydymo grupėje ir pneumotoraksas (4 [13,3 %] tiriamieji), anemija, edema, hiperbilirubinemija, C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas bei hipotenzija (po 3 [10,0 %] tiriamuosius) iNO + placebo gydymo grupėje (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sildenafilis greitai absorbuojamas. Kai vaistinio preparato išgeriama nevalgius, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 30-120 min. (vidutiniškai po 60 min.). Vidutinis absoliutus išgerto sildenafilio biologinis prieinamumas yra 41 % (25-63 %). Geriant 20-40 mg sildenafilio tris kartus per parą, sildenafilio AUC ir C_{max} didėja proporcingai didėjant dozei. Geriant 80 mg tris kartus per parą sildenafilio koncentracija plazmoje didėja labiau - neproporcingai pagal dozę. Plautine arterine hipertenzija sergančių ligonių, kurie geria 80 mg tris kartus per parą, organizme sildenafilio vidutinis biologinis prieinamumas yra 43 % (90 % PI: 27 %–60 %) didesnis nei geriančių mažesnes dozes.

Sildenafilį vartojant su maistu, absorbcijos greitis mažėja (t_{max} vidutiniškai pailgėja 60 minučių), o C_{max} sumažėja vidutiniškai 29 %, tačiau absorbcijos laipsnis smarkiai nepakinta (AUC sumažėja 11 %).

Pasiskirstymas

Vidutinis sildenafilio pasiskirstymo tūris (V_{ss}) esant pusiausvyrinei apykaitai yra 105 l. Tai rodo, kad, vaistinis preparatas pasiskirsto audiniuose. Geriant 20 mg tris kartus per parą, vidutinė didžiausia

sildenafilio, kai jo apykaita pusiausvyrinė, koncentracija plazmoje būna maždaug 113 ng/ml. Maždaug 96 % sildenafilio ir svarbiausio jo kraujyje cirkuliuojančio N-desmetilmetabolito prisijungia prie kraujo baltymų. Jungimasis prie baltymų nepriklauso nuo bendrosios vaistinio preparato koncentracijos.

Biotransformacija

Sildenafilį daugiausia metabolizuoja CYP3A4 (pagrindinis metabolizmo būdas) ir CYP2C9 (nepagrindinis metabolizmo būdas) kepenų mikrosomų izofermentai. Svarbiausias kraujyje esantis metabolitas susidaro sildenafilio N-demetilavimo metu. Šio metabolito selektyvus poveikis fosfodiesterazei yra panašus į sildenafilio, o jo poveikis FDE5 *in vitro* 50 % silpnesnis už sildenafilio. N-desmetilmetabolitas metabolizuojamas toliau, galutinis jo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 4 val. Ligonų, sergančių plautine arterine hipertenzija, N-desmetilmetabolito koncentracija sudaro maždaug 72 % sildenafilio, vartojamo po 20 mg tris kartus per parą (sudaro 36 % sildenafilio farmakologinio poveikio). Kokią įtaką tai turi veiksmingumui, nežinoma.

Eliminacija

Bendras sildenafilio klirensas organizme yra 41 l/val., galutinis pusinės eliminacijos laikas - 3-5 val. Išgerto ar sušvirkšto į veną sildenafilio daugiausia išsiskiria metabolitų pavidalu su išmatomis (maždaug 80 % išgertos dozės), kita dalis – su šlapimu (maždaug 13 % išgertos dozės).

Farmakokinetika atskirų grupių ligonių organizme

Senyvi žmonės

Sveikų senyvų savanorių (65 metų ar vyresnių) organizme sildenafilio klirensas buvo mažesnis, todėl nepakitusio vaistinio preparato ir veikliojo N-desmetilmetabolito koncentracija kraujo plazmoje buvo maždaug 90 % didesnė už sveikų jaunesnių (18-45 metų) savanorių. Dėl skirtingo jungimosi prie kraujo plazmos baltymų, kuris priklauso nuo amžiaus, laisvojo sildenafilio koncentracija kraujyje buvo maždaug 40 % didesnė.

Inkstų nepakankamumas

Savanorių, kuriems buvo lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas – 30-80 ml/min.), organizme vienos išgertos 50 mg sildenafilio dozės farmakokinetika nepakito. Esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), savanorių organizme sildenafilio klirensas sumažėjo, dėl to buvo didesnė AUC ir C_{max} (atitinkamai 100 % ir 88 %), negu tokio pat amžiaus savanorių, kurių inkstų veikla normali. Be to, N-desmetilmetabolito AUC bei C_{max} (atitinkamai 200 % ir 79 %) sunkauso inkstų funkcijos sutrikimo atvejais gerokai padidėjo, palyginti su normalia inkstų funkcija.

Kepenų nepakankamumas

Lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze (A ir B klasė pagal *Child-Pugh*) sergančių savanorių organizme sildenafilio klirensas buvo mažesnis, dėl to AUC buvo 85 %, C_{max} – 47 % didesnė negu tokio pat amžiaus savanorių, kurių kepenų veikla normali, organizme. Be to, N-desmetilmetabolito AUC ir C_{max} asmenų, sergančių kepenų ciroze, organizme buvo statistiškai reikšmingai didesnės (atitinkamai 154 % ir 87 %), palyginti su tų, kurių kepenų funkcija buvo normali. Ir sildenafilio, ir jo svarbiausio metabolito farmakokinetikos rodmenys aiškiai su *Child-Pugh* klase nesisiejo. Pacientų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, organizme sildenafilio farmakokinetika netirta.

Populiacijos farmakokinetika

Plautine arterine hipertenzija sergančių ligonių, kurie vartojo tiriamąsias 20–80 mg dozes tris kartus per parą, organizme vidutinė pusiausvyrinės apykaitos koncentracija buvo 20–50 % didesnė nei sveikų savanorių. Palyginti su sveikų savanorių, C_{min} buvo dvigubai didesnė. Abu parametrai rodo, kad ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija, organizme klirensas yra mažesnis ir (arba) išgerto sildenafilio biologinis prieinamumas didesnis nei sveikų savanorių.

Vaikų populiacija

Analizuojant sildenafilio farmakokinetikos savybių pacientų organizme klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo vaikai, duomenis, nustatyta, kad kūno svoris yra geras prognostinis rodmuo, pagal kurį

galima numatyti vaistinio preparato ekspoziciją vaiko organizme. Nustatyta, kad sildenafilio koncentracijos plazmoje pusinio periodo kitimo ribos yra nuo 4,2 iki 4,4 valandos, kai kūno svoris svyruoja nuo 10 kg iki 70 kg, ir nebūna jokių skirtumų, kurie galėtų būti kliniškai reikšmingi. Išgėrus vienkartinę 20 mg sildenafilio dozę, $C_{\max}$ pacientų, kurių kūno svoris buvo 70 kg, 20 kg ir 10 kg, organizme buvo atitinkamai 49, 104 ir 165 ng/ml. Išgėrus vienkartinę 10 mg sildenafilio dozę, $C_{\max}$ pacientų, kurių kūno svoris buvo 70 kg, 20 kg ir 10 kg, organizme buvo atitinkamai 24, 53 ir 85 ng/ml. Nustatytas $t_{\max}$ buvo maždaug 1 valanda ir beveik nepriklausė nuo kūno svorio.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkių jaunikliams, kuriems prieš ir po atsivedimo duota 60 mg/kg sildenafilio, sumažėjo vados skaičius, buvo mažesnis jauniklių svoris pirmąją parą ir daugiau jų neišgyveno ketvirtąją parą, kai ekspozicija buvo maždaug penkiasdešimt kartų didesnė už žmogaus, vartojančio 20 mg tris kartus per parą dozę. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pasireiškė tikrai tokiu atveju, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo daug didesnė už didžiausią žmogaus organizme, todėl klinikai tokio poveikio reikšmė yra maža.

Nebuvo jokių nepageidaujamų reakcijų, kurios galėtų turėti klinikinės reikšmės gydymui, pasireiškusių gyvūnams esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms, kurių nebuvo pastebėta klinikinių tyrimų metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė

Bevandenis kalcio vandenilio fosfatas

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E 171)

Laktozė monohidratas

Glicerolio triacetatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

90 plėvele dengtų tablečių PVC/aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės dydis: 90 tablečių kartono dėžutėje.

90x1 tablečių PVC/aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

300 plėvele dengtų tablečių PVC/aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės dydis: 300 tablečių kartono dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2005 m. spalio 28 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2010 m. rugsėjo 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revatio 0,8 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 0,8 mg sildenafilio (citrato pavidalo). Kiekviename 20 ml flakone yra 12,5 ml tirpalo (10 mg sildenafilio [citrato pavidalo]).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Revatio injekcinis tirpalas skiriamas, taikant gydymą suaugusiems pacientams (vyresniems nei 18 metų), sergantiems plautine arterine hipertenzija, kuriems jau yra paskirtas geriamasis Revatio, tačiau jie laikinai negali vartoti vaistinių preparatų per burną, bet jų klinikinė būklė ir kraujotaka yra stabilios.

Revatio (vartojamas per burną) skiriamas suaugusių pacientų, sergančių II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautine arterine hipertenzija gydymui, norint pagerinti fizinį pajėgumą. Vaistinis preparatas veiksmingas gydant pirminę plautinę hipertenziją ir plautinę hipertenziją, susijusią su jungiamojo audinio ligomis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir ligonį stebėti gali tik gydytojas, turintis plautinės arterinės hipertenzijos gydymo patirties. Jeigu vartojančio Revatio ligonio būklė blogėja, būtina apsvarstyti galimybę gydyti kitais gydymo būdais.

Revatio injekcinis tirpalas turi būti skiriamas vartoti vietoj per burną vartojamo vaistinio preparato pacientams, kuriems jau yra paskirtas geriamasis Revatio, jeigu jie laikinai negali vartoti Revatio per burną.

Didesnių kaip 12,5 ml (10 mg) dozių, vartojamų tris kartus per parą, saugumas ir veiksmingumas neištirti.

Dozavimas

Suaugusiems

Rekomenduojama dozė yra 10 mg (atitinka 12,5 ml) tris kartus per parą, sušvirkščiant į veną iš karto (žr. 6.6 skyrių).

Apskaičiuota, kad, vartojant Revatio 10 mg injekcinio tirpalo dozę ir jo 20 mg dozę per burną, sildenafilio ir jo N-desmetilmetabolito ekspozicija bei farmakologinis poveikis būna panašūs.

Pacientams, kurie vartoja kitus vaistinius preparatus

Paprastai bet kurią vaistinio preparato dozę galima keisti tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Skiriant kartu vartoti sildenafilį pacientams, kurie jau vartoja CYP3A4 inhibitorių, pavyzdžiui, eritromiciną ar sakvinavirą, dozę rekomenduojama apgalvotai sumažinti iki po 10 mg du kartus per parą. Skiriant vartoti kartu su stipresnio poveikio CYP3A4 inhibitoriais, pavyzdžiui, klaritromicinu, telitromicinu ir nefazodonu, dozę rekomenduojama sumažinti iki 10 mg vieną kartą per parą. Apie sildenafilio vartojimą kartu su stipriausio poveikio CYP3A4 inhibitoriais žr. 4.3 skyriuje. Gali prireikti keisti sildenafilio dozę, skiriant vartoti kartu su CYP3A4 izofermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Specialių grupių pacientai

Senyviems asmenims (≥ 65 metų)

Senyviems ligoniams dozės keisti nereikia. Vaistinio preparato veiksmingumas, vertinant 6 minučių ėjimo mėginį, senyviems ligoniams gali būti mažesnis.

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, įskaitant sunkų (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), pradinės dozės keisti nereikia. Jeigu ligonis blogai toleruoja gydymą, atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį, reikia sumažinti dozę iki 10 mg du kartus per parą.

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu (A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), pradinės dozės keisti nereikia. Jeigu ligonis blogai toleruoja gydymą, atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį, reikia sumažinti dozę iki 10 mg du kartus per parą.

Ligoniams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) Revatio vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Revatio injekcinio tirpalo nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra. Pagal kitas nei patvirtintos indikacijos, sildenafilio negalima skirti naujagimiams, sergantiems naujagimių išliekančia plautine hipertenzija, nes rizika yra didesnė už naudą (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Remiantis riboto skaičiaus tyrimų duomenimis, manoma, kad staigus geriamojo Revatio vartojimo nutraukimas nesukelia plautinės arterinės hipertenzijos pablogėjimo. Visgi reikia apsvarstyti galimybę mažinti dozę palaipsniui, kad būtų išvengta galimo staigus būklės pablogėjimo. Gydymo nutraukimo laikotarpiu rekomenduojamas akylesnis stebėjimas.

Vartojimo metodas

Revatio tirpalą reikia suleisti į veną švirkštine pompa.

Vartojimo instrukcijas žr. 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su bet kurios formos azoto oksido donorais (pvz., amilo nitritu) arba nitratais dėl nitratų sukeliamo hipotenzinio poveikio (žr. 5.1 skyrių).

FDE5 inhibitorius, įskaitant sildenafilį, draudžiama vartoti kartu su guanilatciklazės stimulatoriais (pvz., riociguatu), nes gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriausiais CYP3A4 fermentų inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru) (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kurie apako viena akimi dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION*), nepaisant to, ar šis reiškinys buvo ar nebuvo susijęs su FDE5 inhibitorių vartojimu, draudžiama (žr. 4.4 skyrių).

Ar saugu vartoti sildenafilį, netirta, todėl skirti sildenafilį draudžiama šių pogrupių pacientams: kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas; kuriuos neseniai ištiko insultas ar miokardo infarktas; kuriems prieš pradedant gydymą yra sunki hipotenzija (kraujospūdis < 90/50 mm Hg).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Klinikinių tyrimų duomenų apie sildenafilio vartojimą į veną pacientams, kurių klinikinė būklė ar kraujotaka nestabilios, nėra. Taigi tokiems pacientams šios vaistinio preparato formos vartoti nerekomenduojama.

Ar veiksminga Revatio gydyti ligonius, sergančius sunkia plautine arterine hipertenzija (IV funkcinės klasės), nenustatyta. Jeigu gydomo ligonio būklė pablogėja, reikia apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų, rekomenduojamų šiai sunkiai ligos stadijai gydyti (pvz., epoprostenolio) (žr. 4.2 skyrių).

Koks sildenafilio naudos ir rizikos santykis gydant ligonius, kuriems pagal PSO yra I funkcinės klasės plautinė arterinė hipertenzija, nenustatyta.

Sildenafilio tyrimai atlikti tik su pacientais, kuriems buvo diagnozuotos plautinės arterinės hipertenzijos formos, susijusios su pirmine (idiopatine) liga, jungiamojo audinio liga, arba PAH forma, susijusi su paveldima širdies liga (žr. 5.1 skyrių). Sildenafilio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems diagnozuotos kitokios PAH formos.

Pigmentinis retinitas

Kadangi netirta, ar vartoti sildenafilį saugu pacientams, kuriems nustatytas paveldimas degeneracinis tinklainės sutrikimas, pavyzdžiui, pigmentinis retinitas (mažai daliai tokių ligonių diagnozuojamas genetinis tinklainės fosfodiesterazių sutrikimas), tokių ligonių rekomenduojama juo negydyti.

Kraujagyslių išplėtimas

Prieš skirdamas sildenafilio, gydytojas turi gerai apsvarstyti, ar kraujagyslių išplėtimas nepablogins tam tikros ligonio būklės, pavyzdžiui, pacientams, sergantiems hipotenzija, netekusiems daug skysčių, ligoniams, kuriems yra didelė kraujo nuotėkio iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija ar autonominė disfunkcija (žr. 4.4 skyrių).

Kardiovaskulinės rizikos veiksniai

Atidavus vaistinį preparatą į rinką, gauta pranešimų, kad vyrai, vartoję sildenafilį nuo erekcijos sutrikimų, patyrė su sildenafilio vartojimu susijusių sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, kaip antai miokardo infarktą, nestabilią krūtinės anginą, staigią mirtį, skilvelių aritmiją, kraujavimą į smegenis, praeinančią smegenų išemijos priepuolį, hipertenziją bei hipotenziją. Daugeliui (bet ne visiems) tokių ligonių prieš vaistinio preparato vartojimą buvo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių. Daugelis sutrikimų pasireiškė lytinio akto metu arba tuoj po jo, keli – tuoj po sildenafilio išgėrimo dar nepradėjus akto. Ar išvardyti sutrikimai tiesiogiai susiję su širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniais, ar priklauso nuo kitų priežasčių, nustatyti neįmanoma.

Priapizmas

Jei ligonis turi anatominių varpos ydų (pvz.: anguliacija, akytkūnio fibrozė, Peirono liga) arba serga liga, kuri skatina priapizmą (pvz.: pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, daugybine mieloma, leukemija), sildenafiliu reikia gydyti atsargiai.

Sildenafilį pateikus į rinką buvo gauta pranešimų apie erekcijos pailgėjimo ir priapizmo atvejus. Jei erekcija tęsiasi ilgiau nei 4 valandas, pacientas turi nedelsdamas kreiptis medicininės pagalbos.

Priapizmo tuojau pat nepradėjus gydyti, jis gali pažeisti varpos audinius ir pacientas gali visam laikui prarasti lytinę potenciją (žr. 4.8 skyrių).

Vazookliuzinė krizė pacientams, kurie serga pjautuvo pavidalo ląstelių anemija

Sildenafilio negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia antrinė plautinė hipertenzija sergant pjautuvo pavidalo ląstelių anemija. Klinikinių tyrimų metu buvo dažniau pranešta apie vazookliuzinės krizės atvejus, dėl kurių pacientus teko gydyti lignoninėje, pacientams, vartojantiems Revatio nei vartojantiems placebo, ir tai paskatino priešlaikinį tyrimo nutraukimą.

Regėjimo sutrikimai

Gauta spontaninių pranešimų apie akipločio defektų atvejus, kurie buvo susiję su sildenafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu. Gauta spontaninių pranešimų ir atlikus stebėjimo tyrimą nustatyta retos būklės – ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos atvejų, kurie buvo susiję su sildenafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Reikia nedelsiant nutraukti Revatio vartojimą bei apsvarstyti alternatyvų gydymą, jeigu staiga atsiranda bet koks akipločio defektas (žr. 4.3 skyrių).

Alfa adrenoreceptorių blokatoriai

Sildenafiliu atsargiai gydomi ligoniai, vartojantys alfa adrenoreceptorių blokatorių, nes juos vartojant kartu kai kuriems jautriems asmenims gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių). Kad ortostatinės hipotenzijos rizika būtų mažesnė, pradedančio gerti sildenafilį lignonio, kuris vartoja alfa adrenoreceptorių blokatorių, hemodinamika turi būti stabili. Gydytojas turi išaiškinti pacientui, kaip elgtis, jei pasireiškia ortostatinės hipotenzijos simptomų.

Kraujavimo sutrikimai

Tyrimų *in vitro* su žmogaus trombocitais duomenimis, sildenafilis stiprina antiagregacinį natrio nitroprusido poveikį. Ar saugu sildenafilio vartoti ligoniams, kuriems yra kraujo krešėjimo sutrikimas arba aktyvi pepsinė opa, nežinoma, todėl jiems šio vaistinio preparato galima skirti tik tiksliai įvertinus gydymo naudos ir rizikos santykį.

Vitamino K antagonistai

Plautine arterine hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie kartu vartoja vitamino K antagonistų, ypač sergantiems jungiamojo audinio liga ir antrine plautine arterine hipertenzija, pradėjus vartoti sildenafilį gali padidėti kraujavimo rizika.

Okliuzinė venų liga

Duomenų apie ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija ir plaučių venų okliuzine liga, gydymą sildenafiliu nėra. Gydant tokius ligonius kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais (daugiausia prostaciklinu) yra pasitaikę gyvybei pavojingos plaučių edemos atvejų. Taigi, jeigu plaučių hipertenzija sergančiam ligoniui vartojančiam sildenafilį atsiranda plaučių edemos požymių, reikia apgalvoti, ar tai nesusiję su okliuzine venų liga.

Sildenafilio vartojimas kartu su bozentanu

Sildenafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydėsi bozentanu nebuvo įtakingamai įrodytas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vartojimas kartu su kitais FDE5 inhibitoriais

Ar saugu ir veiksminga sildenafilio vartoti kartu su kitais FDE5 inhibitoriais, įskaitant Viagra, PAH sergantiems pacientams netirta, todėl taip gydyti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Jeigu nenurodyta kitaip, vaistinių preparatų sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais vyrais, vartojusiais sildenafilį per burną. Šių tyrimų duomenys aktualūs ir kitų grupių pacientams ir vartojimo būdams.

Kitų vaistinių preparatų įtaka į veną vartojamo sildenafilio poveikiui

Remiantis farmakokinetiniu modeliu atlikti apskaičiavimai rodo, kad vaistinių preparatų sąveika su CYP3A4 inhibitoriais turi būti mažesnė nei nustatyta vartojant geriamąjį sildenafilį. Tikimasi, kad vartojant sildenafilį į veną, sąveika bus mažesnė, nes sildenafilį vartojant per burną, sąveika ar bent jos dalis pasireiškė dėl metabolizmo pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu.

Kitų vaistinių preparatų įtaka per burną vartojamo sildenafilio poveikiui

Tyrimai in vitro

Daugiausia sildenafilio metabolizuojama veikiant citochromo P450 (CYP) 3A4 (svarbiausias metabolizmo būdas) ir 2C9 (nesvarbus metabolizmo būdas) izofermentams. Taigi šių izofermentų inhibitoriai gali mažinti sildenafilio klirensą, o juos sužadinantys vaistiniai preparatai, didinti sildenafilio klirensą. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.3 skyriuose.

Tyrimai in vivo

Ištirtas sildenafilio vartojimas per burną kartu su į veną vartojamu epoprostenoliu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Sildenafilio veiksmingumas ir saugumas vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma plautinė arterinė hipertenzija (pvz.: ambrisentanu, iloprostu), kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu netirtas. Dėl to vartoti kartu rekomenduojama atsargiai.

Kartu su kitais FDE5 inhibitoriais vartojamo sildenafilio saugumas ir veiksmingumas plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams netirtas (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo plautine arterine hipertenzija sergantys ligoniai, farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, kartu su CYP3A4 substratais ir su CYP3A4 substratų bei beta adrenoreceptorių blokatorių deriniu vartojamo sildenafilio klirensas buvo mažesnis ir (arba) išgerto vaistinio preparato biologinis prieinamumas didesnis. Tik šie veiksniai turėjo statistiškai reikšmingą įtaką per burną vartojamo sildenafilio farmakokinetikai ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija, organizme. Sildenafilio ekspozicija organizme ligonių, vartojusių kartu CYP3A4 substratų buvo 43 %, o CYP3A4 substratų ir beta adrenoreceptorių blokatorių derinį – 66 % didesnė nei tų, kurie minėtų grupių vaistinių preparatų nevartojo. Po 80 mg tris kartus per parą per burną vartojamo sildenafilio ekspozicija buvo 5 kartus didesnė nei po 20 mg tris kartus per parą. Šis sildenafilio koncentracijos padidėjimas atitinka specialaus plano vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su CYP3A4 inhibitoriais (išskyrus stipriausius CYP3A4 fermentų inhibitorius, pavyzdžiui, ketokonazolą, itraconazolą, ritonavirą) metu nustatytas ekspozicijos ribas.

Manoma, kad CYP3A4 fermentus sužadinantys vaistiniai preparatai, daro didelę įtaką per burną vartojamo sildenafilio farmakokinetikai plautine arterine hipertenzija sergančių ligonių organizme. Tai patvirtinta sąveikos tyrimu *in vivo* su CYP3A4 fermentus sužadinančiu vaistiniu preparatu bozentanu. Per burną vartojamos 80 mg sildenafilio dozės tris kartus per parą (esant pusiausvyros apykaitai) kartu su 125 mg bozentano (vidutinio stiprumo CYP3A4, CYP2C9 ir galbūt CYP2C19 fermentus sužadinantis vaistinis preparatas) du kartus per parą 6 dienas vartojusių sveikų savanorių organizme sildenafilio AUC sumažėjo 63 %. Sildenafilio duomenų, gautų atlikus klinikinius tyrimus su PAH sergančiais suaugusiais pacientais, įskaitant 12 savaičių tyrimą, kuriuo buvo siekiama įvertinti geriamojo sildenafilio (po 20 mg tris kartus per parą) veiksmingumą ir saugumą, jį skiriant kartu su bozentanu (pastovi dozė: po 62,5 mg – 125 mg du kartus per parą), populiacinė farmakokinetinė analizė parodė, kad kartu su bozentanu vartojamo sildenafilio ekspozicijos sumažėjimas buvo panašus į tą, kuris pasireiškė sveikiems savanoriams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Jei ligonis kartu vartoja stiprių CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, jonažolę ir rifampiciną, sildenafilio veiksmingumą reikia atidžiai stebėti.

Stiprų citochromo P450 fermentus slopinantį ŽIV proteazės inhibitorių ritonavirą (po 500 mg du kartus per parą) vartojantiems ligoniams, kurie per burną išgėrė vieną 100 mg sildenafilio dozę tada, kai ritonaviro apykaita buvo pusiausvyrinė, sildenafilio C_{max} padidėjo 300 % (4 kartus), o AUC –

1000 % (11 kartų). Po 24 valandų sildenafilio apykaita kraujo plazmoje vis dar buvo maždaug 200 ng/ml, o kai vartojamas tik sildenafilis, ji tokiu laiku būna maždaug 5 ng/ml. Toks skirtumas atsiranda dėl stipraus ritonaviro poveikio daugeliui P 450 substratų. Atsižvelgiant į šiuos farmakokinetikos tyrimų duomenis, ligoniams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, sildenafilio vartoti kartu su ritonaviru kontraindikuotina (žr. 4.3 skyrių).

CYP3A4 fermentus slopinantį ŽIV proteazės inhibitorių sakvinavirą (po 1200 mg tris kartus per parą) vartojantiems ligoniams, vieną 100 mg sildenafilio dozę per burną išgėrusių tada, kai sakvinaviro apykaita tapo pusiausvyrinė, sildenafilio C_{max} padidėjo 140 %, AUC – 210 %. Sildenafilis sakvinaviro farmakokinetikai įtakos nedarė. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje.

Vidutinio poveikio CYP3A4 fermentų inhibitorių eritromiciną (5 paras po 500 mg du kartus per parą) vartojantiems ligoniams, kurie per burną išgėrė vieną 100 mg sildenafilio dozę tada, kai eritromicino apykaita buvo pusiausvyrinė, sisteminė sildenafilio ekspozicija (AUC) padidėjo 182 %. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje. Sveikų savanorių vyrų, vartojusių azitromiciną (3 paras po 500 mg per parą), organizme per burną pavartoto sildenafilio AUC, C_{max} , t_{max} ir eliminacijos greičio konstanta bei sildenafilio ir svarbiausio kraujyje esančio jo metabolito pusinės eliminacijos laikas nepakito. Dozės keisti nereikia. Sveikų savanorių organizme 800 mg cimetidino, kuris yra citochromo P450 fermentų inhibitorius ir nespecifinio poveikio CYP3A4 fermentų inhibitorius, padidino per burną pavartoto sildenafilio (50 mg) koncentraciją kraujo plazmoje 56 %. Dozės keisti nereikia.

Laukiama, kad stipriausi CYP3A4 inhibitoriai, pavyzdžiui, ketokonazolas ir itrakonazolas, sukels tokį patį poveikį kaip ritonaviras (žr. 4.3 skyrių). Manoma, kad CYP3A4 inhibitorių (pvz.: klaritromicino, telitromicino, nefazodono) poveikis bus tarpinis tarp ritonaviro ir CYP3A4 inhibitorių sakvinaviro ir eritromicino, susidarant septynis kartus didesnei ekspozicijai. Taigi, jeigu sildenafilis vartojamas kartu su CYP3A4 inhibitoriais, rekomenduojama sumažinti jo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Ligonų, sergančių plautine arterine hipertenzija, tyrimų farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, beta adrenoreceptorių blokatorių vartojimas ir CYP3A4 substratų derinys gali dar smarkiau padidinti kartu per burną vartojamo sildenafilio ekspoziciją nei vienas CYP3A4 substratas.

Greipfrutų sultys yra silpnas CYP3A4 fermentų, veikiančių metabolizmą žarnų sienoje, inhibitorius, taigi gali šiek tiek padidinti per burną vartojamo sildenafilio koncentraciją kraujyje. Dozės keisti nereikia, bet sildenafilio vartoti kartu su greipfrutų sultimis nerekomenduojama.

Pavienės antacidinių vaistinių preparatų (magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido) dozės poveikio per burną pavartoto sildenafilio biologiniam prieinamumui nedarė.

Kartu geriama kontraceptikai (etinilestradiolis 30 µg ir levonorgestrelis 150 µg) per burną vartojamo sildenafilio farmakokinetikai įtakos neturėjo.

Nikorandilas yra nitrato ir medžiagos, sužadinančios kalio kanalus, hibridas. Kadangi šiame vaistiniame preparate yra nitratų, jis gali labai sąveikauti su sildenafiliu (žr. 4.3 skyrių).

Per burną vartojamo sildenafilio įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Tyrimai in vitro

Sildenafilis yra silpnas citochromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 izoformų inhibitorius ($IC_{50} > 150$ µmol).

Apie sildenafilio ir neselektyviųjų fosfodiesterazės inhibitorių, pavyzdžiui, teofilino ar dipiridamolo, sąveiką duomenų nėra.

Tyrimai in vivo

Kartu su per burną vartojamu sildenafiliu (50 mg) vartojant CYP2C9 fermentų metabolizuojamą tolbutamido (250 mg) arba varfarino (40 mg), kokios nors reikšmingos sąveikos nepastebėta.

Manoma, kad per burną vartojamas sildenafilis kliniškai reikšmingo poveikio CYP3A4 nesukelia, nes atorvastatino ekspozicija labai nepadidėjo (AUC padidėjo 11 %).

Sildenafilio (per burną išgerta vienkartinė 100 mg dozė) sąveikos su acenokumaroliu nenustatyta.

Per burną vartojamas sildenafilis (50 mg) neilgino kraujavimo laiko, pailgėjusio dėl acetilsalicilo rūgšties (150 mg) poveikio.

Per burną vartojamas sildenafilis (50 mg) nestiprino alkoholio sukeliama hipotenzinio poveikio sveikiems savanoriams, kurių kraujo plazmoje didžiausia alkoholio koncentracija buvo 80 mg/dl.

Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, per burną vartojamas sildenafilis, kai jo apykaita buvo pusiausvyrinė (80 mg tris kartus per parą), bozentano (po 125 mg du kartus per parą) AUC padidino 50 %. Su PAH sergančiais suaugusiais pacientais, kuriems buvo skiriamas foninis gydymas bozentanu (po 62,5 mg – 125 mg du kartus per parą), atlikto tyrimo duomenų populiacinė farmakokinetinė analizė parodė, kad, esant pusiausvyrinei sildenafilio koncentracijai (po 20 mg tris kartus per parą), bozentano AUC padidėjo (20% (95% PI: 9,8 – 30,8) ir buvo mažesnis nei tas, kuris pasireiškė bozentaną kartu su sildenafiliu (po 80 mg tris kartus per parą) vartojusiems sveikiems savanoriams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Specifinės sąveikos tyrimo duomenimis, hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie sildenafilio (100 mg) vartojo per burną kartu su amlodipinu, sistolinis kraujospūdis gulint ant nugaros sumažėjo papildomai 8 mm Hg, o diastolinis – 7 mm Hg. Tiek pat kraujospūdis sumažėjo ir sveikiems savanoriams, vartojusiems vien sildenafilį.

Trijų specifinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų duomenimis, alfa adrenoreceptorių blokatorių doksazosiną (4 mg ir 8 mg) ir sildenafilį (25 mg, 50 mg arba 100 mg) per burną vartojo kartu ligoniai, sergantys gerybine prostatos hiperplazija (GPH), kuriems gydymas doksazosinu stabilizavo būklę. Šių tyrimų duomenimis, ant nugaros gulintiems ligoniams kraujospūdis sumažėjo papildomai vidutiniškai atitinkamai 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg ir 8/4 mm Hg, o stovint - vidutiniškai atitinkamai 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg ir 4/5 mm Hg. Tiems ligoniams, kuriems kartu su sildenafiliu vartojamas doksazosinas stabilizavo būklę, ortostatinės hipotenzijos simptomai pasireiškė nedažnai. Pasireiškė galvos sukimasis svaigulys, bet ne sinkopė. Kai kuriems jautriems žmonėms sildenafilio ir alfa adrenoreceptorių blokatorių vartojimas kartu gali sukelti simptominę hipotenziją (žr. 4.4 skyrių).

Sildenafilis (100 mg), suvartotas per burną nusistovėjus pusiausvyrinei ŽIV proteazės inhibitoriaus sakvinaviro (metabolizuoja CYP3A4 fermentai) apykaitai, įtakos jo farmakokinetikai nedarė.

Žinant, kad sildenafilis veikia azoto oksido ir cGMF reakcijų grandinę (žr. 5.1 skyrių) ir dėl to stiprina hipotenzinį nitratų poveikį, jo negalima vartoti kartu su bet kuriais azoto oksido donorais arba nitratais (žr. 4.3 skyrių).

Riociguatas

Ikiklinikiniai tyrimai parodė papildomą sisteminio kraujospūdžio sumažėjimą FDE5 inhibitorius vartojant kartu su riociguatu. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, įrodyta, kad riociguatas padidina hipotenzinį FDE5 inhibitorių poveikį. Nėra palankaus tokio derinio klinikinio poveikio tirtoje populiacijoje įrodymų. Riociguatą vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant sildenafilį, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Per burną vartojamas sildenafilis neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio kartu vartojamų geriamų kontraceptinių vaistinių preparatų (etinilestradiolis 30 µg ir levonorgestrelis 150 µg) koncentracijai plazmoje.

Pacientams, sergantiems hipertenzija, vartojantiems sakubitrilo / valsartano (nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai) papildomai pavartojus vienkartinę sildenafilio dozę kraujospūdis, palyginti su vien tik sakubitrilo / valsartano vartojimu, sumažėjo reikšmingai daugiau. Todėl reikia būti atsargiems pradedant skirti sildenafilį pacientams, kurie gydomi sakubitrilu / valsartanu.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Duomenys apie Revatio poveikį nėščioms moterims yra riboti. Revatio nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja tinkamų kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie sildenafilio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimais su gyvūnais nei tiesioginio, nei netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus raidai nenustatyta. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, vaistinis preparatas daro toksinį poveikį postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Revatio dėl duomenų stokos nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Su žindyvėmis reikiamų ir tinkamai kontroliuojamų tyrimų neatlikta. Vienos žindyvės duomenys rodo, kad į motinos pieną išsiskiria labai mažai sildenafilio ir jo veikliojo metabolito N-desmetilsildenafilio. Klinikinių duomenų apie nepageidaujamą poveikį žindomiems kūdikiams nėra, tačiau, atsižvelgiant į suvartojamą kiekį, nepageidaujamo poveikio nesitikima. Vaistinių preparatų skiriantys medikai turi atidžiai įvertinti klinikinį sildenafilio poreikį motinai ir galimą nepageidaujamą poveikį žindomam vaikui.

Vaisingumas

Įprastų toksinio poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Revatio gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

Ligonį reikia perspėti, kad Revatio gali pabloginti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus, nes klinikinių tyrimų metu vaistinis preparatas sukėlė galvos svaigimą ir regėjimo pokytį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos, kurias sukėlė į veną vartojamas Revatio, buvo panašios į tas, kurios buvo susijusios su per burną vartojamu Revatio. Duomenys apie į veną vartojamą Revatio yra riboti, o remiantis farmakokinetiniu modeliu atlikti apskaičiavimai rodo, kad vartojant 20 mg dozę per burną ir 10 mg dozę į veną, vaistinio preparato ekspozicija būna panaši, dėl to informacija apie į veną vartojamą Revatio papildyta per burną vartojamo Revatio duomenimis.

Vartojimas į veną

Apskaičiuota, kad 10 mg Revatio injekcinio tirpalo dozė užtikrina panašius sildenafilio ir jo N-desmetilmetabolito ekspoziciją bei farmakologinį poveikį, kaip 20 mg dozė per burną.

A1481262 tyrimas yra viename centre atliktas atviras vienkartinės dozės tyrimas, kurio metu buvo įvertintas į veną iš karto sušvirkštos vienkartinės sildenafilio (10 mg) dozės saugumas, toleravimas ir farmakokinetika pacientų, sergančių plautine arterine hipertenzija (PAH), kurių būklė buvo stabili vartojant po 20 mg Revatio dozę per burną tris kartus per parą, organizme.

Iš viso 10 pacientų, kuriems diagnozuota PAH, pradėjo ir baigė tyrimą. Vidutiniai nuo padėties priklausomi sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokyčiai laiko atžvilgiu buvo panašūs (< 10 mm Hg) ir sugrįžo iki pradinio lygio per 2 valandas. Su šiais pokyčiais nebuvo susiję jokie

hipotenzijos simptomai. Vidutiniai širdies susitraukimų dažnio pokyčiai buvo kliniškai nereikšmingi. Dviem tiriamiesiems pasireiškė iš viso 3 nepageidaujamos reakcijos (paraudimas, dujų kaupimasis virškinimo trakte ir kraujo samplūdis į veidą ir kaklą). Nustatyta viena sunki nepageidaujama reakcija tiriamajam, kuris sirgo sunkia išemine kardiomiopatija, kuriam pasireiškė skilvelių virpėjimas ir ištiko mirtis, praėjus 6 dienoms po tyrimo. Nuspręsta, kad tai nebuvo susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu.

Vartojimas per burną

Pagrindžiamąjį klinikinį placebo kontroliuojamojo tyrimo metu 207 pacientams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas 20 mg, 40 mg arba 80 mg Revatio dozėmis per burną tris kartus per parą ir 70 pacientų atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas placebo. Tyrimas truko 12 savaičių. Bendras gydymo nutraukimo dažnis pacientų, gydytų 20 mg, 40 mg arba 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą, grupėje buvo atitinkamai 2,9 %, 3,0 % ir 8,5 %, palyginti su 2,9 % placebo grupėje. 259 asmenys iš 277 pagrindžiamajame tyrime dalyvavusių tiriamųjų toliau dalyvavo ilgalaikiame tyrime. Buvo vartotos dozės iki 80 mg tris kartus per parą (4 kartus didesnė dozė už rekomenduojamą 20 mg tris kartus per parą) ir po 3 metų 87 % iš 183 pacientų, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas, vartojo 80 mg Revatio dozę tris kartus per parą.

Placebu kontroliuojamojo tyrimo metu plautine arterine hipertenzija sergantys pacientai buvo papildomai gydomi Revatio kartu su epoprostenoliu į veną. Iš viso 134 pacientai buvo gydomi Revatio per burną (nustatytas dozės didinimas nuo 20 mg iki 40 mg, o vėliau – iki 80 mg tris kartus per parą, jeigu pacientas toleravo) ir epoprostenoliu, o 131 pacientas vartojo placebo ir epoprostenolį. Gydymo trukmė – 16 savaičių. Pacientų, vartojusių sildenafilį ir epoprostenolį, bendrasis gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 5,2 %, palyginti su 10,7 % placebo ir epoprostenolį vartojusių pacientų. Užregistruotos naujos vaistinio preparato nepageidaujamos reakcijos, kurių dažniau pasireiškė sildenafilio ir epoprostenolio grupėje, buvo šios: akių hiperemija, miglotas matymas, nosies užgulimas, prakaitavimas naktį, nugaros skausmas, burnos džiūvimas. Žinomų nepageidaujamų reiškinių (galvos skausmas, paraudimas, galūnių skausmas, edema) dažniau buvo nustatoma sildenafilio ir epoprostenoliu gydomiems pacientams, palyginti su placebo ir epoprostenolį vartojančiais pacientais. 242 asmenys iš tiriamųjų, kurie baigė pradinį tyrimą, grupės toliau dalyvavo ilgalaikiame tyrime. Buvo vartotos iki 80 mg dozės tris kartus per parą ir po 3 metų 68 % iš 133 pacientų, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas, vartojo 80 mg Revatio dozę tris kartus per parą.

Dviejų placebo kontroliuojamųjų per burną vartojamo Revatio tyrimų metu nepageidaujami reiškiniai daugeliu atvejų buvo lengvi ir vidutinio sunkumo. Dažniausiai, palyginti su placebo, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (10 % arba daugiau) vartojant Revatio, buvo galvos skausmas, karščio pylimas, dispepsija, viduriavimas ir galūnių skausmas.

Atlikus tyrimą, kurio metu buvo vertinamas skirtingų sildenafilio dozių poveikis, sildenafilio 20 mg tris kartus per parą (rekomenduojama dozė) ir sildenafilio 80 mg tris kartus per parą (4 kartus didesnė už rekomenduojamą dozę) saugumo duomenys atitiko ankstesniuose suaugusiųjų PAH tyrimuose nustatytus sildenafilio saugumo duomenis.

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Nepageidaujamos reakcijos, kurių buvo > 1 % Revatio vartojusių ligonių ir kurių pagrindinio tyrimo metu ar bendrais abiejų placebo kontroliuojamųjų Revatio klinikinių tyrimų duomenimis, dažniau (skirtumas > 1 %) pasitaikė plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams, kurie vartojo 20 mg, 40 mg arba 80 mg Revatio per burną dozes tris kartus per parą, išvardytos toliau esančioje 1 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas (remiantis turimais duomenimis, dažnio nustatyti negalima). Kiekvienoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas pagal jo sunkumo pobūdį.

Po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys įrašyti kursyvu.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems, pasireiškusios placebo kontroliuojamuose sildenafilio tyrimuose su PAH sergančiais pacientais ir poregistracinio stebėjimo duomenimis

MedDRA organų sistemų klasės (V. 14.0)	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	
Dažni	Puriojo ląstelių uždegimas, bronchitas, sinusitas, rinitas, gastroenteritas.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažni	Anemija.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Skysčių susikaupimas.
Psichikos sutrikimai	
Dažni	Nemiga, nerimas.
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas.
Dažni	Migrena, drebulys, parestezija, deginimo pojūtis, hipestezija.
Akių sutrikimai	
Dažni	Tinklainės kraujosruva, regėjimo sutrikimas, miglotas matymas, fotofobija, chromatopsija, cianopsija, akies dirginimas, akių hiperemija. Regėjimo aštrumo sumažėjimas, diplopija, nenormalūs pojūčiai akyje.
Nedažni	<i>Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija* (NAION), tinklainės kraujagyslių okliuzija*, akipločio defektas*</i>
Dažnis nežinomas	
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažni	Galvos sukimasis.
Dažnis nežinomas	<i>Staigus apkurtimas.</i>
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažni	Veido ir kaklo paraudimas.
Dažnis nežinomas	<i>Hipotenzija.</i>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Viduriavimas, dispepsija.
Dažni	Gastritas, gastroezofaginio reflukso liga, hemorojus, pilvo išpūtimas, burnos džiūvimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Alopecija, eritema, prakaitavimas naktį.
Dažnis nežinomas	<i>Išbėrimas.</i>
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni	Galūnių skausmas.
Dažni	Mialgija, nugaros skausmas.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Hematurija
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai	
Nedažni	Varpos kraujavimas, hematospermija, ginekomastija.
Dažnis nežinomas	<i>Priapizmas, sustiprėjusi erekcija</i>
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Karščiavimas.

*Šios vaistinio preparato reakcijos pasireiškė pacientams, kurie sildenafilį vartojo vyrų erekcijos sutrikimams (VES) gydyti.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Per burną pavartota vienkartinė ne didesnė kaip 800 mg sildenafilio dozė sveikiems savanoriams sukėlė tokias pat nepageidaujamą reakcijas kaip mažesnės dozės, tačiau jos pasireiškė dažniau ir buvo sunkesnės. Išgėrus per burną vienkartinę 200 mg dozę, vaistinio preparato veiksmingumas nepadidėjo, bet kilo daugiau nepageidaujamų reakcijų (galvos skausmas, karščio pylimas, galvos svaigimas, dispepsija, nosies užgulimas ir regėjimo sutrikimas).

Vaistinio preparato perdozavus, taikomos, jei reikia, įprastinės palaikomojo gydymo priemonės. Kadangi sildenafilis stipriai prisijungia prie kraujo plazmos baltymų ir nepasišalina su šlapimu, dializė jo klirenso greitinti neturėtų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urogenitalinę sistemą veikiantys vaistai, vaistai erekcijos sutrikimui gydyti, ATC kodas – G04BE03.

Veikimo mechanizmas

Sildenafilis yra stipraus poveikio selektyvus ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) specifinės 5-o tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitorius. Šis fermentas atsakingas už cGMF skaldymą. FDE5 būna ne tik varpos aktykūnyje, bet ir plaučių kraujagyslėse. Sildenafilis didina cGMF kiekį plaučių kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse ir jas atpalaiduoja. Ligoniams, kurie serga plautine arterine hipertenzija, vaistinis preparatas išplečia plaučių kraujagysles ir mažiau kitas organizmo kraujagysles.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad sildenafilis selektyviai veikia FDE5. FDE5 jis slopina daug stipriau negu kitas žinomas fosfodiesterazes. Nustatyta, kad poveikis FDE5 yra 10 kartų didesnis už poveikį FDE6, nuo kurios priklauso šviesos perdavimas tinklainėje. Didžiausia rekomenduojama sildenafilio dozė FDE5 veikia 80 kartų stipriau nei FDE1, ir 700 kartų stipriau nei FDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ar 11. FDE5 vaistinis preparatas veikia 4000 kartų stipriau nei FDE3, t. y. cAMF specifinę fosfodiesterazę, kuri svarbi reguliuojant širdies kontraktiliškumą.

Sildenafilio poveikis kraujospūdžiui silpnas, trumpalaikis ir daugeliu atvejų kliniškai nereikšmingas. Sistemine hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie ilgą laiką per burną vartojo 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą, daugiausia vidutinis sistolinis kraujospūdis sumažėjo 9,4 mm Hg, o diastolinis – 9,1 mm Hg, palyginti su pradiniu. Ligoniams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, kurie ilgą laiką per burną vartojo 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą, kraujospūdis sumažėjo mažiau (sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo po 2 mm Hg). Vartojant rekomenduojamą 20 mg dozę per burną tris kartus per parą, sistolinis ar diastolinis kraujospūdis nesumažėjo.

Sveikiems savanoriams, išgėrusiems vieną ne didesnę kaip 100 mg sildenafilio dozę, kliniškai reikšmingų pokyčių EKG nenustatyta. Ilgą laiką vartojant po 80 mg sildenafilio dozę tris kartus per parą plautine arterine hipertenzija sergantiems ligoniams taip pat kliniškai reikšmingų pokyčių EKG nenustatyta.

Atliktas tyrimas nustatyti išgertos vienkartinės 100 mg sildenafilio dozės poveikį kraujotakai. Jame dalyvavo 14 ligonių, sergančių sunkia širdies vainikinių arterijų liga (VKL) (mažiausiai viena

vainikinė arterija buvo susiaurėjusi daugiau kaip 70 %). Tyrimo duomenimis, vidutinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis ramybės metu sumažėjo atitinkamai 7 % ir 6 %, palyginti su buvusiu prieš vaistinio preparato vartojimą. Vidutinis sistolinis kraujospūdis plaučių arterijose sumažėjo 9 %. Poveikio širdies išstumiama kraujo tūriui sildenafilis nedarė, kraujo tėkmės per susiaurėjusias vainikines kraujagysles nesutrikdė.

Kai kuriems ligoniams, išgėrusiems 100 mg sildenafilio dozę, po 1 val. lengvai trumpam sutriko spalvų (mėlynos ir žalios) skyrimas (pagal *Farnsworth-Munsell* 100 atspalvių testą), tačiau, praėjus 2 valandoms po vartojimo, sutrikimo jau nebuvo. Manoma, kad spalvų skyrimo sutrikimą lemia FDE6, nuo kurios priklauso šviesos perdavimas tinklainėje, slopinimas. Poveikio regėjimo aštrumui ir kontrasto jutimui sildenafilis nedaro. Mažos apimties klinikinio placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 9 pacientai, sergantys ankstyvąja nuo amžiaus priklausoma tinklainės geltonosios dėmės degeneracija, viena 100 mg sildenafilio dozė regos tyrimų (regos aštrumo, Amslerio koordinatinių nustatymo, judančios šviesos spalvų skyrimo, Humprejus perimetrijos ir fotostreso) rodmenų reikšmingai nekeitė.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Į veną vartojamo sildenafilio veiksmingumas suaugusiems pacientams, kurie serga plautine arterine hipertenzija (PAH)

Apskaičiuota, kad, vartojant Revatio 10 mg injekcinio tirpalo dozę į veną ir jo 20 mg dozę per burną, sildenafilio ir jo N-desmetilmetabolito ekspozicija bei farmakologinis poveikis, būna panašūs. Tai nustatyta tik remiantis farmakokinetikos duomenimis (žr. 5.2 skyrių). Vėlesnio N-desmetilmetabolito ekspozicijos sumažėjimo, kuris pastebėtas vartojant kartotines Revatio dozes į veną, pasekmės nedokumentuotos. Klinikiniai tyrimai, kuriais būtų palygintas šių dviejų formų veiksmingumas, neatlikti.

A1481262 tyrimas buvo viename centre atliktas atviras vienkartinės dozės tyrimas, kurio metu buvo įvertintas į veną iš karto sušvirkštos vienkartinės sildenafilio (10 mg) dozės saugumas, toleravimas ir farmakokinetika pacientų, sergančių PAH, kurių būklė buvo stabili vartojant 20 mg Revatio dozę per burną tris kartus per parą, organizme.

Iš viso 10 pacientų, kuriems diagnozuota PAH, pradėjo ir baigė tyrimą. Aštuoni tiriamieji Revatio vartojo kartu su bozentanu ir vienas tiriamasis papildomai kartu su bozentanu vartojo treprostinilį. Praėjus 30, 60, 120, 180 ir 360 minučių po dozės pavartojimo buvo užrašyti kraujospūdis sėdint ir stovint bei širdies susitraukimų dažnis. Didžiausi vidutiniai kraujospūdžio sėdint ir stovint pokyčiai, palyginti su pradiniais rodmenimis, buvo praėjus 1 val. (sistolinis kraujospūdis -9,1 mm Hg [SN ± 12,5] ir diastolinis kraujospūdis -3,0 [SN ± 4,9] mm Hg). Vidutiniai nuo padėties priklausomi sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokyčiai bėgant laikui buvo maži (< 10 mm Hg) ir sugrįžo iki pradinio lygio per 2 valandas.

Per burną vartojamo sildenafilio veiksmingumas gydant suaugusiuosius, sergančius plautine arterine hipertenzija (PAH)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrime dalyvavo 278 ligoniai, sergantys įvairios kilmės plautine hipertenzija (PAH): pirminė; sukelta jungiamojo audinio ligos; pasireiškusia po chirurginės įgimtų širdies ydų operacijos. Pacientai atsitiktinai paskirti į vieną iš keturių grupių: placebo ar gydymo 20 mg, 40 mg arba 80 mg sildenafilio tris kartus per parą. Iš 278 atsitiktinės atrankos būdu suskirstytų ligonių, 277 ligoniai vartojo ne mažiau kaip vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę. Tyrime dalyvavo 68 (25 %) vyrai ir 209 (75 %) moterys, kurių vidutinis amžius buvo 49 metai (18-81 metų), per 6 minutes (ėjimo mėginys) nuėjo nuo 100 iki 450 metrų imtinai (vidutiniškai 344 metrus). 175 ligoniams (63 %) nustatyta pirminė plautinė hipertenzija, 84 (30 %) – PAH, susijusi su jungiamojo audinio liga ir 18 (7 %) - PAH po chirurginių įgimtų širdies ydų operacijų. Daugeliu atvejų liga priskirta II (107 iš 277, 39 %) ir III (160 iš 277, 58 %) funkcinėi klasei pagal PSO su 6 minučiųėjimo mėginiu nuo 378 iki 326 metrų atitinkamai; keliems ligoniams prieš gydymą diagnozuota I (1 iš 277, 0,4 %) ir IV (9 iš 277, 3 %) funkcinės klasės liga. Ligoniai, kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija nesiekė 45 % ir tie, kurių kairiojo skilvelio sutrumpėjimo frakcija nesiekė 0,2, netirti.

Sildenafilio (arba placebo) skirta papildomai ligoniams, jau gydomiems kitų vaistinių preparatų deriniais: antikoagulantais, digoksinu, kalcio kanalų blokatoriais, diuretikais arba deguonimi. Nebuvo leidžiama papildomai vartoti prostaciklino, prostaciklino analogų, endotelio receptorių antagonistų ir arginino maisto papildų. Ligoniai, kuriems prieš tai gydymas bozentanu buvo nesėkmingas, iš tyrimo buvo pašalinti.

Pirmasis efektyvumo tyrimo tikslas – įvertinti, kaip po 12 savaičių pakito 6 minučių ėjimo mėginio (6 MĖM) rezultatai, palyginti su buvusiais prieš tyrimą. Visų trijų sildenafilio dozių grupių tiriamųjų, palyginti su placebo, 6 MĖM statistiškai reikšmingai pailgėjo. Palyginti su placebo, 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozės tris kartus per parą vartojusių ligonių 6 MĖM pailgėjo atitinkamai 45 metrais ($p < 0,0001$), 46 metrais ($p < 0,0001$) ir 50 metrų ($p < 0,0001$). Poveikis tarp sildenafilio grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Pacientų, kurių pradinis 6 MĖM buvo < 325 m, veiksmingumas padidėjo vartojant didesnes dozes (palyginti su placebo, pagerėjimas 58 metrais, 65 metrais ir 87 metrais, vartojant atitinkamai 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozes tris kartus per parą).

Analizuojant pagal PSO funkcinės klasės, nustatytas statistiškai reikšmingas 6 MĖM pailgėjimas 20 mg dozės grupėje. Esant II ar III funkcinėi klasei, palyginti su placebo, nustatytas atitinkamai 49 metrų ($p = 0,0007$) ar 45 metrų ($p = 0,0031$) atstumo pailgėjimas.

6 MĖM pagerėjo po 4 gydymo savaičių ir išliko 8 bei 12 savaitę. Tyrimo rezultatai paprastai atitiko prieš tyrimą nustatytus pogrupiuose, sugrupuotuose pagal etiologiją (pirminė ir su jungiamojo audinio liga susijusi plautinė arterinė hipertenzija), PSO funkcinę klasę, lytį, rasę, geografinę padėtį, vidutinį plautinį arterinį kraujospūdį (PAKS) ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksą (PKPI).

Palyginti su placebo, statistiškai reikšmingai sumažėjo visos sildenafilio dozės vartojusių pacientų vidutinis plautinis arterinis kraujospūdis (vPAKS) ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP). Gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą poveikis vPAKS, palyginti su placebo, buvo atitinkamai $-2,7$ mm Hg ($p = 0,04$), $-3,0$ mm Hg ($p = 0,01$) arba $-5,1$ mm Hg ($p = 0,0001$). Gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą poveikis PKP, palyginti su placebo, buvo atitinkamai -178 din.s/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 din.s/cm⁵ ($p = 0,0017$) arba -320 din.s/cm⁵ ($p < 0,0001$). Po 12 savaičių gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis PKP sumažėjimas procentais (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) buvo proporcingai didesnis nei sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo (SKP) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Sildenafilio įtaka mirštamumui nežinoma.

Dvyliką savaitę pagerėjimas bent viena PSO funkcinė klase buvo nustatytas didesnei procentinei daliai pacientų visų sildenafilio dozių (t. y. 28 %, 36 % ir 42 % tiriamiesiems, kurie vartojo atitinkamai 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą) grupėse, palyginti su placebo grupe (7 %). Atitinkami šansų santykiai buvo 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) ir 5,75 ($p < 0,0001$).

Ilgalaikio išgyvenamumo duomenys anksčiau negydytų pacientų grupėje

Pagrindžiamajame per burną vartojamo vaistinio preparato tyrime dalyvavę pacientai galėjo dalyvauti ilgalaikiame atviru būdu atliktame tęstiniame tyrime. Trečiaisiais metais 87 % pacientų vartojo 80 mg dozę tris kartus per parą. Pagrindžiamą tyrimą Revatio vartojo 207 pacientai, o jų ilgalaikis išgyvenamumas buvo vertintas ne trumpiau kaip 3 metus. Šioje populiacijoje išgyvenamumo Kaplan-Meier įvertis 1-ais, 2-ais ir 3-ais metais buvo atitinkamai 96 %, 91 % ir 82 %. Pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta II funkcinė klasė pagal PSO, išgyvenamumas 1-ais, 2-ais ir 3-ais metais buvo atitinkamai 99 %, 91 % ir 84 %, o pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta III funkcinė klasė pagal PSO atitinkamai 94 %, 90 % ir 81 %.

Per burną vartojamo sildenafilio veiksmingumas gydant suaugusiuosius, sergančius plautine arterine hipertenzija (PAH) (kai sildenafilis vartojamas kartu su epoprostenoliu)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklų būdu atliktame tyrime dalyvavo 267 ligoniai, sergantys plautine arterine hipertenzija (PAH), kurių būklė stabilizuota vartojant epoprostenolį į veną. 212 iš 267 PAH ligonių diagnozuota pirminė plautinė arterinė hipertenzija (79 %) ir 55 iš 267 – PAH, susijusi su jungiamojo audinio liga (21 %). Daugelio ligonių

liga priskirta II (68 iš 267, 26 %) ir III (175 iš 267, 66 %) funkicinei klasei pagal PSO. Keliems ligoniams prieš gydymą diagnozuota I (3 iš 267, 1 %) ir IV (16 iš 267, 6 %) funkcinės klasės liga. Kelių pacientų (5 iš 267, 2 %) funkcinė klasė pagal PSO buvo nežinoma. Pacientai atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir vartojo placebo arba sildenafilį (nustatytas dozės didinimas nuo 20 mg iki 40 mg, o vėliau – iki 80 mg tris kartus per parą, jeigu pacientas toleravo) ir kartu epoprostenolį į veną.

Svarbiausia veiksmingumo vertinamoji baigtis – prieš tyrimą buvusių 6 minučių ėjimo mėginio duomenų pokytis per 16 savaičių. Sildenafilio grupės tiriamųjų, palyginti su placebo, per 6 minutes nueinamas atstumas statistiškai reikšmingai pailgėjo. Sildenafilį vartoję ligoniai, palyginti su vartojusiais placebo, nuėjo vidutiniškai 26 metrais toliau (95 % PI: 10,8; 41,2) ($p = 0,0009$). Pacientai, kurių prieš tyrimą nueinamas atstumas buvo ≥ 325 metrai, veikiant sildenafiliui, palyginti su placebo, nuėjo 38,4 metrais toliau. Pacientai, kurių prieš tyrimą nueinamas atstumas buvo < 325 metrų, veikiant sildenafiliui, palyginti su placebo, nuėjo 2,3 metrais toliau. Pacientų, sergančių pirmine PAH, nueinamas atstumas pailgėjo 31,1 metro, palyginti su 7,7 metro pailgėjimu pacientų, sergančių PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga. Atsižvelgus į mažą imties dydį, duomenų skirtumai atsitiktiniu būdu suskirstytuose pogrupiuose gali būti didesni.

Sildenafilį vartojusių pacientų, palyginti su placebo vartojusiais, vidutinis plautinis arterinis kraujospūdis (vPAKS) statistiškai reikšmingai sumažėjo. Gydymo sildenafiliu efektyvumas, palyginti su placebo, buvo $-3,9$ mm Hg (95 % PI: $-5,7$, $-2,1$; $p = 0,00003$). Laikotarpis, po kurio paciento klinikinė būklė pablogėjo, buvo antrinė vertinamoji baigtis, apibūdinama kaip laikotarpis, parėjęs nuo suskirstymo į grupes iki pirmųjų klinikinės būklės pablogėjimo reiškinių (paciento mirtis, plaučių persodinimo operacija, gydymo bozentanu pradžia arba klinikinės būklės pablogėjimas, dėl kurio prireikė keisti gydymą epoprostenoliu). Gydymas sildenafiliu, palyginti su placebo, reikšmingai pailgino laikotarpį, po kurio PAH sergančio paciento klinikinė būklė pablogėjo ($p = 0,0074$). Klinikinė būklė pablogėjo 23 placebo grupės tiriamųjų (17,6 %), palyginti su 8 sildenafilio grupės tiriamaisiais (6,0 %).

Ilgalaikio išgyvenamumo duomenys foninio gydymo epoprostenoliu tyrimo metu

Papildomo gydymo epoprostenoliu tyrime dalyvavę pacientai galėjo toliau dalyvauti atviru būdu atliekamame ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Trečiaisiais metais 68 % pacientų vartojo 80 mg dozės tris kartus per parą. Iš viso 134 pacientai buvo gydyti Revatio pradinio tyrimo metu, o jų ilgalaikio išgyvenamumo būklė buvo įvertinta praėjus ne mažiau kaip 3 metams. Išgyvenimo 1, 2 ir 3 metus Kaplan-Meier įvertinys šioje grupėje buvo atitinkamai 92 %, 81 % ir 74 %.

Veiksmingumas ir saugumas gydant PAH sergančius suaugusius pacientus (skiriant kartu su bozentanu)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklu būdu atliktame tyrime dalyvavo 103 kliniškai stabilūs tiriamieji, sergantys plautine arterine hipertenzija (PAH) (II ir III PSO funkcinė klasė), kurie bent tris mėnesius buvo gydyti bozentanu. Kai kurie iš jų sirgo pirmine PAH, o kiti – PAH, susijusia su jungiamojo audinio ligomis. Pacientai atsitiktine tvarka buvo atrinkti į placebo grupę arba į sildenafilio (po 20 mg tris kartus per parą) kartu su bozentanu (po 62,5-125 mg du kartus per parą) vartojusiųjų grupę. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo įvertinti, kaip po 12 savaičių pakito 6 MĖM rezultatai, palyginti su buvusiais prieš tyrimą. Tarp sildenafilį (po 20 mg tris kartus per parą) ir placebo vartojusiųjų pacientų reikšmingų 6 MĖM tyrimo rezultatų pokyčių skirtumų, palyginti su buvusiais prieš tyrimą, nebuvo nustatyta (atitinkamai 13,62 m (95% PI: $-3,89 - 31,12$) ir 14,08 m (95% PI: $-1,78 - 29,95$)).

6 MĖM skirtumų buvo pastebėta tarp pirmine PAH sergančių pacientų ir pacientų, kurie sirgo su jungiamojo audinio ligomis susijusia PAH. Pirmine PAH sergančių 67 tiriamųjų vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, sildenafilio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 26,39 m (95% PI: 10,70 – 42,08) ir 11,84 m (95% PI: $-8,83 - 32,52$). Tačiau su jungiamojo audinio ligomis susijusia PAH sergančių 36 tiriamųjų vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, sildenafilio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 18,32 m (95% PI: $-65,66 - 29,02$) ir 17,50 m (95% PI: $-9,41 - 44,41$).

Nepageidaujami reiškiniai iš esmės buvo panašūs abiejose vaistiniais preparatais (sildenafiliu kartu su bozentanu arba vien tik bozentanu) gydytų tiriamųjų grupėse ir atitiko žinomus sildenafilio monoterapijos saugumo duomenis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Poveikis PAH sergančių suaugusiųjų mirštamumui

Tyrimas, kuriuo siekta ištirti skirtingų sildenafilio dozių įtaką suaugusiųjų, sergančių PAH, mirštamumui, buvo atliktas pastebėjus didesnę mirštamumo riziką pacientams vaikams, tris kartus per parą vartojusiems didelę sildenafilio dozę, apskaičiuotą pagal kūno svorį, palyginti su pacientais, vartojusiais mažesnę dozę ilgalaikio tęstinio vaikų klinikinio tyrimo metu.

Tai buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, lygiagrečių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 385 suaugusieji, sergantys PAH. Pacientai santykiu 1:1:1 atsitiktine tvarka buvo priskirti vienai iš trijų dozavimo grupių (5 mg tris kartus per parą (4 kartus mažesnė nei rekomenduojama dozė), 20 mg tris kartus per parą (rekomenduojama dozė) ir 80 mg tris kartus per parą (4 kartus didesnė nei rekomenduojama dozė)). Dauguma tiriamųjų buvo dar negydyti nuo PAH (83,4 %). Daugumos tiriamųjų PAH etiologija buvo idiopatinė (71,7 %). Dažniausiai pasitaikanti PSO funkcinė klasė buvo III klasė (57,7 % tiriamųjų). Visos trys gydymo grupės buvo gerai subalansuotos pagal pradinis sluoksnių demografinius duomenis, PAH gydymo istoriją ir PAH etiologiją, taip pat PSO funkcinės klasės kategorijas.

Mirštamumas buvo 26,4 % (n = 34) vartojant 5 mg tris kartus per parą dozę, 19,5 % (n = 25) vartojant 20 mg tris kartus per parą dozę ir 14,8 % (n = 19) vartojant 80 mg tris kartus per parą dozę.

Vaikų populiacija

Naujagimių išliekanti plautinė hipertenzija

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, dviejų lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamas tyrimas atliktas su 59 naujagimiais, sergančiais naujagimių išliekančia plautine hipertenzija (NIPH) arba hipoksiniu kvėpavimo nepakankamumu (HKN) esant NIPH rizikai, kai oksigenacijos indeksas (OI) yra nuo >15 iki <60. Pirminis tyrimo tikslas buvo įvertinti i.v. leidžiamo sildenafilio veiksmingumą ir saugumą, jo skiriant kartu su inhaliuojamu azoto oksidu (iNO), palyginti tik su iNO.

Gretutinės pirminės vertinamosios baigtys buvo gydymo nesėkmės rodiklis (apibūdintas kaip papildomo NIPH gydymo poreikis), ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos (EKMO) poreikis arba mirtis tyrimo laikotarpiu; taip pat gydymo iNO trukmė po i.v. tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios pacientams, nepatyrusiems gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmės rodiklių skirtumas, lyginant abi gydymo grupes, buvo statistškai nereikšmingas (27,6 % iNO + i.v. sildenafilio grupėje ir 20,0 % iNO + placebo grupėje). Abiejose grupėse pacientams, nepatyrusiems gydymo nesėkmės, nustatyta vienoda vidutinė gydymo iNO trukmė po i.v. tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios, kuri siekė maždaug 4,1 paras.

Pranešta, kad gydymo metu stebėtų nepageidaujamų reiškinių ir sunkių nepageidaujamų reiškinių iNO + i.v. sildenafilio gydymo grupėje pasireiškė atitinkamai 22 (75,9 %) ir 7 (24,1 %) tiriamiesiems, o iNO + placebo grupėje – atitinkamai 19 (63,3 %) ir 2 (6,7 %) tiriamiesiems. Dažniausiai stebėti nepageidaujami reiškiniai buvo hipotenzija (8 [27,6 %] tiriamieji), hipokalemija (7 [24,1 %] tiriamieji), anemija bei vaistinio preparato nutraukimo sindromas (po 4 [13,8 %] tiriamuosius) ir bradikardija (3 [10,3 %] tiriamieji) iNO + i.v. sildenafilio gydymo grupėje ir pneumotoraksas (4 [13,3 %] tiriamieji), anemija, edema, hiperbilirubinemija, C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas bei hipotenzija (po 3 [10,0 %] tiriamuosius) iNO + placebo gydymo grupėje (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vidutinis absoliutus per burną pavartoto sildenafilio biologinis prieinamumas yra 41 % (25-63 %). A1481262 tyrimo duomenimis, $C_{\max}$, $AUC_{(0-8)}$ ir klirensas buvo atitinkamai 248 ng/ml, 30,3 l/val. ir 330 ng val./ml. N-desmetilmetabolito $C_{\max}$ ir $AUC_{(0-8)}$ buvo atitinkamai 30,8 ng/ml ir 147 ng val./ml.

Pasiskirstymas

Vidutinis sildenafilio pasiskirstymo tūris (V_{ss}) esant pusiausvyrinei apykaitai yra 105 l. Tai rodo, kad, vaistinis preparatas pasiskirsto audiniuose. Geriant 20 mg tris kartus per parą, vidutinė didžiausia sildenafilio, kai jo apykaita pusiausvyrinė, koncentracija plazmoje būna maždaug 113 ng/ml. Maždaug 96 % sildenafilio ir svarbiausio jo kraujyje cirkuliuojančio N-desmetilmetabolito prisijungia prie kraujo baltymų. Jungimasis prie baltymų nepriklauso nuo bendrosios vaistinio preparato koncentracijos.

Biotransformacija

Sildenafilį daugiausia metabolizuoja CYP3A4 (pagrindinis metabolizmo būdas) ir CYP2C9 (nepagrindinis metabolizmo būdas) kepenų mikrosomų izofermentai. Svarbiausias kraujyje esantis metabolitas susidaro sildenafilio N-desmetilinio metu. Šio metabolito selektyvus poveikis fosfodiesterazei yra panašus į sildenafilio, o jo poveikis FDE5 *in vitro* 50 % silpnesnis už sildenafilio. N-desmetilmetabolitas metabolizuojamas toliau, galutinis jo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 4 val. Ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija, N-desmetilmetabolito koncentracija sudaro maždaug 72 % sildenafilio, vartojamo per burną po 20 mg tris kartus per parą (sudaro 36 % sildenafilio farmakologinio poveikio). Kokią įtaką tai turi veiksmingumui, nežinoma. Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, vartojant vaistinio preparato dozę į veną, N-desmetilmetabolito koncentracijos plazmoje buvo reikšmingai mažesnės nei vartojant dozę per burną. Pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant vaistinį preparatą į veną ar per burną, N-desmetilmetabolito koncentracijos plazmoje sudarė atitinkamai maždaug 16 %, palyginti su 61 %, sildenafilio koncentracijos.

Eliminacija

Bendras sildenafilio klirensas organizme yra 41 l/val., galutinis pusinės eliminacijos laikas - 3-5 val. Išgerto ar sušvirkšto į veną sildenafilio daugiausia išsiskiria metabolitų pavidalu su išmatomis (maždaug 80 % išgertos dozės), kita dalis – su šlapimu (maždaug 13 % išgertos dozės).

Farmakokinetika atskirų grupių ligonių organizme

Senyvi žmonės

Sveikų senyvų savanorių (65 metų ar vyresnių) organizme sildenafilio klirensas buvo mažesnis, todėl nepakitusio vaistinio preparato ir veikliojo N-desmetilmetabolito koncentracija kraujo plazmoje buvo maždaug 90 % didesnė už sveikų jaunesnių (18-45 metų) savanorių. Dėl skirtingo jungimosi prie kraujo plazmos baltymų, kuris priklauso nuo amžiaus, laisvojo sildenafilio koncentracija kraujyje buvo maždaug 40 % didesnė.

Inkštų nepakankamumas

Savanorių, kuriems buvo lengvas arba vidutinio sunkumo inkštų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas – 30-80 ml/min.), organizme vienos išgertos 50 mg sildenafilio dozės farmakokinetika nepakito. Esant sunkiam inkštų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), savanorių organizme sildenafilio klirensas sumažėjo, dėl to buvo didesnė AUC ir $C_{\max}$ (atitinkamai 100 % ir 88 %), negu tokio pat amžiaus savanorių, kurių inkštų veikla normali. Be to, N-desmetilmetabolito AUC bei $C_{\max}$ (atitinkamai 200 % ir 79 %) sunkaus inkštų funkcijos sutrikimo atvejais gerokai padidėjo, palyginti su normalia inkštų funkcija.

Kepenų nepakankamumas

Lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze (A ir B klasė pagal *Child-Pugh*) sergančių savanorių organizme sildenafilio klirensas buvo mažesnis, dėl to AUC buvo 85 %, $C_{\max}$ – 47 % didesnė negu tokio pat amžiaus savanorių, kurių kepenų veikla normali, organizme. Be to, N-desmetilmetabolito

AUC ir $C_{\max}$ asmenų, sergančių kepenų ciroze, organizme buvo statistiškai reikšmingai didesnės (atitinkamai 154 % ir 87 %), palyginti su tų, kurių kepenų funkcija buvo normali. Ir sildenafilio, ir jo svarbiausio metabolito farmakokinetikos rodmenys aiškiai su *Child-Pugh* klase nesisiejo. Pacientų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, organizme sildenafilio farmakokinetika netirta.

Populiacijos farmakokinetika

Plautine arterine hipertenzija sergančių ligonių, kurie vartojo tiriamąsias 20–80 mg dozes per burną tris kartus per parą, organizme vidutinė pusiausvyrinės apykaitos koncentracija buvo 20–50 % didesnė nei sveikų savanorių. Palyginti su sveikų savanorių, $C_{\min}$ buvo dvigubai didesnė. Abu parametrai rodo, kad ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija, organizme klirensas yra mažesnis ir (arba) išgerto sildenafilio biologinis prieinamumas didesnis nei sveikų savanorių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkių jaunikliams, kuriems prieš ir po atsivedimo duota 60 mg/kg sildenafilio, sumažėjo vados skaičius, buvo mažesnis jauniklių svoris pirmąją parą ir daugiau jų neišgyveno ketvirtąją parą, kai ekspozicija buvo maždaug penkiasdešimt kartų didesnė už žmogaus, vartojančio 10 mg dozę į veną tris kartus per parą. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pasireiškė tik tai tokio atveju, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo daug didesnė už didžiausią žmogaus organizme, todėl klinikai tokio poveikio reikšmė yra maža.

Nebuvo jokių nepageidaujamų reakcijų, kurios galėtų turėti klinikinės reikšmės gydymui, pasireiškusių gyvūnams esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms, kurių nebuvo pastebėta klinikinių tyrimų metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Gliukozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar į veną vartojamais tirpikliais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas 20 ml skaidraus I tipo stiklo flakonas su chlorobutilo kamščiu ir aliuminio plomba.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šio vaistinio preparato prieš vartojimą nereikia tirpinti ar praskiesti.

Viename 20 ml flakone yra 10 mg sildenafilio (citrato pavidalo). Rekomenduojama 10 mg dozė yra 12,5 ml tirpalo, kurią reikia sušvirkšti į veną iš karto.

Įrodytas cheminis ir fizinis suderinamumas su šiais tirpikliais:

5 % gliukozės tirpalu;
9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu;
Ringerio laktato tirpalu;
5 % gliukozės / 0,45 % natrio chlorido tirpalu;
5 % gliukozės / Ringerio laktato tirpalu;
5 % gliukozės / 20 mekv kalio chlorido tirpalu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/318/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2005 m. spalio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2010 m. rugsėjo 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revatio 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Paruošus suspensiją, kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 10 mg sildenafilio (citrato pavidalo).

Viename paruoštos geriamosios suspensijos buteliuke (112 ml) yra 1,12 g sildenafilio (citrato pavidalo).

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Kiekviename paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 250 mg sorbitolio.

Kiekviename paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 1 mg natrio benzoato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajai suspensijai.

Balti arba beveik balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiems pacientams

Suaugusių pacientų, sergančių II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautine arterine hipertenzija gydymas, norint pagerinti fizinį pajėgumą. Vaistinis preparatas veiksmingas gydant pirminę plautinę hipertenziją ir plautinę hipertenziją, susijusią su jungiamojo audinio ligomis.

Vaikų populiacija

Kūdikių, vaikų ir paauglių nuo 1 iki 17 metų amžiaus, kuriems diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija, gydymas. Pagal fizinio pajėgumo ir plaučių kraujotakos pagerėjimą nustatytas veiksmingumas gydant pirminę plautinę hipertenziją ir plautinę hipertenziją, susijusią su įgimta širdies liga (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir ligonį stebėti gali tik gydytojas, turintis plautinės arterinės hipertenzijos gydymo patirties. Jeigu vartojančio Revatio ligonio būklė blogėja, būtina apsvarstyti galimybę gydyti kitais gydymo būdais.

Dozavimas

Suaugusiems pacientams

Rekomenduojama dozė yra po 20 mg tris kartus per parą. Gydytojas turi patarti pacientui, kuris užmiršo pavartoti Revatio, dozę išgerti iš karto prisiminus, o toliau vaistinį preparatą vartoti įprasta tvarka. Pacientui negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Vaikų populiacija (nuo 1 iki 17 metų)

Rekomenduojama dozė kūdikiams, vaikams ir paaugliams nuo 1 iki 17 metų yra 10 mg (1 ml paruoštos suspensijos) tris kartus per parą pacientams, kurių kūno masė yra ≤ 20 kg, ir 20 mg (2 ml

paruoštos suspensijos) tris kartus per parą pacientams, kurių kūno masė yra > 20 kg. Vaikų populiacijos pacientams, kuriems pasireiškia PAH, negalima vartoti didesnių už rekomenduojamas dozių (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientams, kurie vartoja kitus vaistinius preparatus

Paprastai bet kurią vaistinio preparato dozę galima keisti tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Skiriant kartu vartoti sildenafilį pacientams, kurie jau vartoja CYP3A4 inhibitorių, pavyzdžiui, eritromiciną ar sakvinavirą, dozę rekomenduojama apgalvotai sumažinti iki po 20 mg du kartus per parą. Skiriant vartoti kartu su stipresnio poveikio CYP3A4 inhibitoriais, pavyzdžiui, klaritromicinu, telitromicinu ir nefazodonu, dozę rekomenduojama sumažinti iki 20 mg vieną kartą per parą. Apie sildenafilio vartojimą kartu su stipriausio poveikio CYP3A4 inhibitoriais žr. 4.3 skyriuje. Gali prireikti keisti sildenafilio dozę, skiriant vartoti kartu su CYP3A4 izofermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Specialių grupių pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems ligoniams dozės keisti nereikia. Vaistinio preparato veiksmingumas, vertinant 6 minučių ėjimo mėginiu, senyviems ligoniams gali būti mažesnis.

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant sunkų (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), pradinės dozės keisti nereikia. Jeigu ligonis blogai toleruoja gydymą, atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį, reikia sumažinti dozę iki 20 mg du kartus per parą.

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), pradinės dozės keisti nereikia. Jeigu ligonis blogai toleruoja gydymą, atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį, reikia sumažinti dozę iki 20 mg du kartus per parą.

Ligoniams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), Revatio vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija (jaunesni nei 1 metų vaikai ir naujagimiai)

Pagal kitas nei patvirtintos indikacijos, sildenafilio negalima skirti naujagimiams, sergantiems naujagimių išliekančia plautine hipertenzija, nes rizika yra didesnė už naudą (žr. 5.1 skyrių). Revatio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 1 metų kūdikiams, turintiems kitų būklių, nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

Gydymo nutraukimas

Remiantis riboto skaičiaus tyrimų duomenimis, manoma, kad staigus Revatio vartojimo nutraukimas nesukelia plautinės arterinės hipertenzijos pablogėjimo. Visgi reikia apsvarstyti galimybę mažinti dozę palaipsniui, kad būtų išvengta galimo staigaus būklės pablogėjimo. Gydymo nutraukimo laikotarpiu rekomenduojamas akylesnis stebėjimas.

Vartojimo metodas

Revatio milteliai geriamajai suspensijai skirti vartoti tik per burną. Paruoštą geriamąją suspensiją (baltą vynuogių aromato geriamąją suspensiją) reikia gerti maždaug kas 6-8 valandas valgant arba be maisto.

Prieš ištraukiant reikiamą dozę, buteliuką reikia ne trumpiau kaip 10 sekundžių gerai pakratyti.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su bet kurios formos azoto oksido donorais (pvz., amilo nitritu) arba nitratais dėl nitratų sukeliama hipotenzinio poveikio (žr. 5.1 skyrių).

FDE5 inhibitorius, įskaitant sildenafilį, draudžiama vartoti kartu su guanilatciklazės stimulatoriais (pvz., riociguatu), nes gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriausiais CYP3A4 fermentų inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru) (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kurie apako viena akimi dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, *NAION*), nepaisant to, ar šis reiškinys buvo ar nebuvo susijęs su FDE5 inhibitorių vartojimu, draudžiama (žr. 4.4 skyrių).

Ar saugu vartoti sildenafilį, netirta, todėl skirti sildenafilį draudžiama šių pogrupių pacientams: kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas; kuriuos neseniai ištiko insultas ar miokardo infarktas; kuriems prieš pradedant gydymą yra sunki hipotenzija (kraujospūdis < 90/50 mm Hg).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ar veiksminga Revatio gydyti ligonius, sergančius sunkia plautine arterine hipertenzija (IV funkcinės klasės), nenustatyta. Jeigu gydomo ligonio būklė pablogėja, reikia apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų, rekomenduojamų šiai sunkiai ligos stadijai gydyti (pvz., epoprostenolio) (žr. 4.2 skyrių). Koks sildenafilio naudos ir rizikos santykis gydant ligonius, kuriems pagal PSO yra I funkcinės klasės plautinė arterinė hipertenzija, nenustatyta.

Sildenafilio tyrimai atlikti tik su pacientais, kuriems buvo diagnozuotos plautinės arterinės hipertenzijos formos, susijusios su pirmine (idiopatine) liga, jungiamojo audinio liga, arba PAH forma, susijusi su paveldima širdies liga (žr. 5.1 skyrių). Sildenafilio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems diagnozuotos kitokios PAH formos.

Ilgalaikio tęstinio tyrimo su vaikais ir paaugliais metu pacientams skiriant didesnes už rekomenduojamas dozes, buvo stebėtas mirtingumo padidėjimas. Todėl PAH sergantiems vaikams ir paaugliams negalima vartoti didesnių už rekomenduojamas dozes (taip pat žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Pigmentinis retinitas

Kadangi netirta, ar vartoti sildenafilį saugu pacientams, kuriems nustatytas paveldimas degeneracinis tinklainės sutrikimas, pavyzdžiui, pigmentinis retinitas (mažai daliai tokių ligonių diagnozuojamas genetinis tinklainės fosfodiesterazių sutrikimas), tokių ligonių rekomenduojama juo negydyti.

Kraujagyslių išplėtimas

Prieš skirdamas sildenafilio, gydytojas turi gerai apsvarstyti, ar kraujagyslių išplėtimas nepablogins tam tikros ligonio būklės, pavyzdžiui, pacientams su hipotenzija, netekusiems daug skysčių, ligoniams, kuriems yra didelė kraujo nuotėkio iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija ar turintiems autonominę disfunkciją (žr. 4.4 skyrių).

Kardiovaskulinės rizikos veiksniai

Atidavus vaistinį preparatą į rinką, gauta pranešimų, kad vyrai, vartoję sildenafilį nuo erekcijos sutrikimų, patyrė su sildenafilio vartojimu susijusių sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, kaip antai miokardo infarktą, nestabilią krūtinės anginą, staigią mirtį, skilvelių aritmiją, kraujavimą į smegenis, praeinančią smegenų išemijos priepuolį, hipertenziją bei hipotenziją. Daugeliui (bet ne visiems) tokių ligonių prieš vaistinio preparato vartojimą buvo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniai. Daugelis sutrikimų pasireiškė lytinio akto metu arba tuoj po jo, keli – tuoj po sildenafilio išgėrimo dar nepradėjus akto. Ar išvardyti sutrikimai tiesiogiai susiję su širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniais, ar priklauso nuo kitų priežasčių, nustatyti neįmanoma.

Priapizmas

Jei ligonis turi anatominių varpos ydų (pvz.: anguliacija, akytkūnio fibrozė, Peirono liga) arba serga liga, kuri skatina priapizmą (pvz.: pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, daugybine mieloma, leukemija), sildenafiliu reikia gydyti atsargiai.

Sildenafilį pateikus į rinką buvo gauta pranešimų apie erekcijos pailgėjimo ir priapizmo atvejus. Jei erekcija tęsiasi ilgiau nei 4 valandas, pacientas turi nedelsdamas kreiptis medicininės pagalbos. Priapizmo tuojau pat ne pradėjus gydyti, jis gali pažeisti varpos audinius ir pacientas gali visam laikui prarasti lytinę potenciją (žr. 4.8 skyrių).

Vazookliuzinė krizė pacientams, kurie serga pjautuvo pavidalo ląstelių anemija

Sildenafilio negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia antrinė plautinė hipertenzija sergant pjautuvo pavidalo ląstelių anemija. Klinikinių tyrimų metu buvo dažniau pranešta apie vazookliuzinės krizės atvejus, dėl kurių pacientus teko gydyti ligoninėje, pacientams, vartojantiems Revatio nei vartojantiems placebo, ir tai paskatino priešlaikinį tyrimo nutraukimą.

Regėjimo sutrikimai

Gauta spontaninių pranešimų apie akipločio defektų atvejus, kurie buvo susiję su sildenafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu. Gauta spontaninių pranešimų ir atlikus stebėjimo tyrimą nustatyta retos būklės – ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos atvejų, kurie buvo susiję su sildenafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Reikia nedelsiant nutraukti Revatio vartojimą bei apsvarstyti alternatyvų gydymą, jeigu staiga atsiranda bet koks akipločio defektas (žr. 4.3 skyrių).

Alfa adrenoreceptorių blokatoriai

Sildenafiliu atsargiai gydomi ligoniai, vartojantys alfa adrenoreceptorių blokatorių, nes juos vartojant kartu kai kuriems jautriems asmenims gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių). Kad ortostatinės hipotenzijos rizika būtų mažesnė, pradedančio gerti sildenafilį ligonio, kuris vartoja alfa adrenoreceptorių blokatorių, hemodinamika turi būti stabili. Gydytojas turi išaiškinti pacientui, kaip elgtis, jei pasireiškia ortostatinės hipotenzijos simptomų.

Kraujavimo sutrikimai

Tyrimų *in vitro* su žmogaus trombocitais duomenimis, sildenafilis stiprina antiagregacinį natrio nitroprusido poveikį. Ar saugu sildenafilio vartoti ligoniams, kuriems yra kraujo krešėjimo sutrikimas arba aktyvi pepsinė opa, nežinoma, todėl jiems šio vaistinio preparato galima skirti tik tiksliai įvertinus gydymo naudos ir rizikos santykį.

Vitamino K antagonistai

Plautine arterine hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie kartu vartoja vitamino K antagonistų, ypač sergantiems jungiamojo audinio liga ir antrine plautine arterine hipertenzija, pradėjus vartoti sildenafilį gali padidėti kraujavimo rizika.

Okliuzinė venų liga

Duomenų apie ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija ir plaučių venų okliuzine liga, gydymą sildenafiliu nėra. Gydant tokius ligonius kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais (daugiausia prostaciklinu) yra pasitaikę gyvybei pavojingos plaučių edemos atvejų. Taigi, jeigu plaučių hipertenzija sergančiam ligoniui vartojančiam sildenafilį atsiranda plaučių edemos požymių, reikia apgalvoti, ar tai nesusiję su okliuzine venų liga.

Informacija apie pagalbines medžiagas

Revatio 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai sudėtyje yra sorbitolio, kuris yra fruktozės šaltinis. Šio vaistinio preparato negalima vartoti ar duoti pacientams, kuriems nustatytas retas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN).

Revatio 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 1 mg natrio benzoato (žr. 2 skyrių). Benzoatai gali padidinti nekonjuguoto bilirubino koncentraciją dėl bilirubino išstūmimo iš jungties su albuminu, todėl pasunkėti naujagimių gelta. Naujagimių

hiperbilirubinemija gali sukelti branduolių geltą (*kernicterus*; nekonjuguoto bilirubino sankaupas galvos smegenų audinyje) ir encefalopatiją

Revatio 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, galima informuoti, kad šiame vaistiniame preparate esantis natrio kiekis beveik neturi reikšmės.

Sildenafilio vartojimas kartu su bozentanu

Sildenafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydėsi bozentanu nebuvo įtakingamai įrodytas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vartojimas kartu su kitais FDE5 inhibitoriais

Ar saugu ir veiksminga sildenafilio vartoti kartu su kitais FDE5 inhibitoriais, įskaitant Viagra, PAH sergantiems pacientams netirta, todėl taip gydyti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka sildenafilio poveikiui

Tyrimai in vitro

Daugiausia sildenafilio metabolizuojama veikiant citochromo P450 (CYP) 3A4 (svarbiausias metabolizmo būdas) ir 2C9 (nesvarbus metabolizmo būdas) izofermentams. Taigi šių izofermentų inhibitoriai gali mažinti sildenafilio klirensą, o juos sužadinantys vaistiniai preparatai, didinti sildenafilio klirensą. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.3 skyriuose.

Tyrimai in vivo

Ištirtas sildenafilio vartojimas per burną kartu su į veną vartojamu epoprostenoliu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Sildenafilio veiksmingumas ir saugumas vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma plautinė arterinė hipertenzija (pvz.: ambrisentanu, iloprostu), kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu netirtas. Dėl to vartoti kartu rekomenduojama atsargiai.

Kartu su kitais FDE5 inhibitoriais vartojamo sildenafilio saugumas ir veiksmingumas plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams netirtas (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo plautine arterine hipertenzija sergantys ligoniai, farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, kartu su CYP3A4 substratais ir su CYP3A4 substratų bei beta adrenoreceptorių blokatorių deriniu vartojamo sildenafilio klirensas buvo mažesnis ir (arba) išgerto vaistinio preparato biologinis prieinamumas didesnis. Tik šie veiksniai turėjo statistiškai reikšmingą įtaką sildenafilio farmakokinetikai ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija, organizme. Sildenafilio ekspozicija organizme ligonių, vartojusių kartu CYP3A4 substratų buvo 43 %, o CYP3A4 substratų ir beta adrenoreceptorių blokatorių derinį – 66 % didesnė nei tų, kurie minėtų grupių vaistinių preparatų nevartojo. Po 80 mg tris kartus per parą vartojamo sildenafilio ekspozicija buvo 5 kartus didesnė nei po 20 mg tris kartus per parą. Šis sildenafilio koncentracijos padidėjimas atitinka specialaus plano vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su CYP3A4 inhibitoriais (išskyrus stipriausius CYP3A4 fermentų inhibitorius, pavyzdžiui, ketokonazolą, itraconazolą, ritonavirą) metu nustatytas ekspozicijos ribas.

Manoma, kad CYP3A4 fermentus sužadinantys vaistiniai preparatai, daro didelę įtaką sildenafilio farmakokinetikai plautine arterine hipertenzija sergančių ligonių organizme. Tai patvirtinta sąveikos tyrimu *in vivo* su CYP3A4 fermentus sužadinančiu vaistiniu preparatu bozentanu.

80 mg sildenafilio tris kartus per parą (esant pusiausvyros apykaitai) kartu su 125 mg bozentano (vidutinio stiprumo CYP3A4, CYP2C9 ir galbūt CYP2C19 fermentus sužadinantis vaistinis preparatas) du kartus per parą 6 dienas vartojusių sveikų savanorių organizme sildenafilio AUC sumažėjo 63 %. Sildenafilio duomenų, gautų atlikus klinikinius tyrimus su PAH sergančiais

suaugusiais pacientais, įskaitant 12 savaičių tyrimą, kuriuo buvo siekiama įvertinti geriamojo sildenafilio (po 20 mg tris kartus per parą) veiksmingumą ir saugumą, jį skiriant kartu su bozentanu (pastovi dozė: po 62,5 mg – 125 mg du kartus per parą), populiacinė farmakokinetinė analizė parodė, kad kartu su bozentanu vartojamo sildenafilio ekspozicijos sumažėjimas buvo panašus į tą, kuris pasireiškė sveikiems savanoriams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Jeigu ligonis kartu vartoja stiprių CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, jonažolę ir rifampiciną, sildenafilio veiksmingumą reikia atidžiai stebėti.

Stiprų citochromo P450 fermentus slopinantį ŽIV proteazės inhibitorių ritonavirą (po 500 mg du kartus per parą) vartojantiems ligoniams, kurie išgėrė vieną 100 mg sildenafilio dozę tada, kai ritonaviro apykaita buvo pusiausvyrinė, sildenafilio C_{max} padidėjo 300 % (4 kartus), o AUC – 1000 % (11 kartų). Po 24 valandų sildenafilio apykaita kraujyje vis dar buvo maždaug 200 ng/ml, o kai vartojamas tik sildenafilis, jį tokiu laiku būna maždaug 5 ng/ml. Toks skirtumas atsiranda dėl stipraus ritonaviro poveikio daugeliui P 450 substratų. Atsižvelgiant į šiuos farmakokinetikos tyrimų duomenis, ligoniams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, sildenafilio vartoti kartu su ritonaviru kontraindikuotina (žr. 4.3 skyrių).

CYP3A4 fermentus slopinantį ŽIV proteazės inhibitorių sakvinavirą (po 1200 mg tris kartus per parą) vartojantiems ligoniams, vieną 100 mg sildenafilio dozę išgėrusių tada, kai sakvinaviro apykaita tapo pusiausvyrinė, sildenafilio C_{max} padidėjo 140 %, AUC – 210 %. Sildenafilis sakvinaviro farmakokinetikai įtakos nedarė. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje.

Vidutinio poveikio CYP3A4 fermentų inhibitorių eritromiciną (5 paras po 500 mg du kartus per parą) vartojantiems ligoniams, kurie išgėrė vieną 100 mg sildenafilio dozę tada, kai eritromicino apykaita buvo pusiausvyrinė, sisteminė sildenafilio ekspozicija (AUC) padidėjo 182 %. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje. Sveikų savanorių vyrų, vartojusių azitromiciną (3 paras po 500 mg per parą), organizme sildenafilio AUC, C_{max} , t_{max} ir eliminacijos greičio konstanta bei sildenafilio ir svarbiausio kraujyje esančio jo metabolito pusinės eliminacijos laikas nepakito. Dozės keisti nereikia. Sveikų savanorių organizme 800 mg cimetidino, kuris yra citochromo P450 fermentų inhibitorius ir nespecifinio poveikio CYP3A4 fermentų inhibitorius, padidino sildenafilio (50 mg) koncentraciją kraujyje 56 %. Dozės keisti nereikia.

Laukiama, kad stipriausi CYP3A4 inhibitoriai, pavyzdžiui, ketokonazolas ir itrakonazolas, sukels tokį patį poveikį kaip ritonaviras (žr. 4.3 skyrių). Manoma, kad CYP3A4 inhibitorių (pvz.: klaritromicino, telitromicino, nefazodono) poveikis bus tarpinis tarp ritonaviro ir CYP3A4 inhibitorių sakvinaviro ar eritromicino, susidarant septynis kartus didesnei ekspozicijai. Taigi, jeigu sildenafilis vartojamas kartu su CYP3A4 inhibitoriais, rekomenduojama sumažinti jo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Ligonų, sergančių plautine arterine hipertenzija, tyrimų farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, beta adrenoreceptorių blokatorių vartojimas ir CYP3A4 substratų derinys gali dar smarkiau padidinti kartu vartojamo sildenafilio ekspoziciją nei vienas CYP3A4 substratas.

Greipfrutų sultys yra silpnas CYP3A4 fermentų, veikiančių metabolizmą žarnų sienoje, inhibitorius, taigi gali šiek tiek padidinti sildenafilio koncentraciją kraujyje. Dozės keisti nereikia, bet sildenafilio vartoti kartu su greipfrutų sultimis nerekomenduojama.

Pavienės antacidinių vaistinių preparatų (magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido) dozės poveikio sildenafilio biologiniam prieinamumui nedarė.

Kartu geriama kontraceptikai (etinilestradiolis 30 µg ir levonorgestrelis 150 µg) sildenafilio farmakokinetikai įtakos neturėjo.

Nikorandilas yra nitrato ir medžiagos, sužadinančios kalio kanalus, hibridas. Kadangi šiame vaistiniame preparate yra nitrato, jis gali labai sąveikauti su sildenafiliu (žr. 4.3 skyrių).

Sildenafilio įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Tyrimai in vitro

Sildenafilis yra silpnas citochromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 izoformų inhibitorius ($IC_{50} > 150 \mu\text{mol}$).

Apie sildenafilio ir neselektyviųjų fosfodiesterazės inhibitorių, pavyzdžiui, teofilino ar dipiridamolo, sąveiką duomenų nėra.

Tyrimai in vivo

Kartu su sildenafiliu (50 mg) vartojant CYP2C9 fermentų metabolizuojamų tolbutamido (250 mg) arba varfarino (40 mg), kokios nors reikšmingos sąveikos nepastebėta.

Manoma, kad sildenafilis kliniškai reikšmingo poveikio CYP3A4 nesukelia, nes atorvastatino ekspozicija labai nepadidėjo (AUC padidėjo 11 %).

Sildenafilio (vienkartinė 100 mg dozė) sąveikos su acenokumaroliu nenustatyta.

Sildenafilis (50 mg) neilgino kraujavimo laiko, pailgėjusio dėl acetilsalicilo rūgšties (150 mg) poveikio.

Sildenafilis (50 mg) nestiprino alkoholio sukeltą hipotenzinį poveikį sveikiems savanoriams, kurių kraujo plazmoje didžiausia alkoholio koncentracija buvo 80 mg/dl.

Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, sildenafilis, kai jo apykaita buvo pusiausvyrinė (80 mg tris kartus per parą), bozentano (po 125 mg du kartus per parą) AUC padidino 50 %. Su PAH sergančiais suaugusiais pacientais, kuriems buvo skiriamas foninis gydymas bozentanu (po 62,5 mg – 125 mg du kartus per parą), atlikto tyrimo duomenų populiacinė farmakokinetinė analizė parodė, kad, esant pusiausvyrinei sildenafilio koncentracijai (po 20 mg tris kartus per parą), bozentano AUC padidėjo (20% (95% PI: 9,8 – 30,8) ir buvo mažesnis nei tas, kuris pasireiškė bozentaną kartu su sildenafiliu (po 80 mg tris kartus per parą) vartojusiems sveikiems savanoriams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Specifinės sąveikos tyrimo duomenimis, hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie sildenafilio (100 mg) vartojo kartu su amlodipinu, sistolinis kraujospūdis gulint ant nugaros sumažėjo papildomai 8 mm Hg, o diastolinis – 7 mm Hg. Tiek pat kraujospūdis sumažėjo ir sveikiems savanoriams, vartojusiems vien sildenafilį.

Trijų specifinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų duomenimis, alfa adrenoreceptorių blokatorių doksazosiną (4 mg ir 8 mg) ir sildenafilį (25 mg, 50 mg arba 100 mg) vartojo kartu ligoniai, sergantys gerybine prostatos hiperplazija (GPH), kuriems gydymas doksazosinu stabilizavo būklę. Šių tyrimų duomenimis, ant nugaros gulintiems ligoniams kraujospūdis sumažėjo papildomai vidutiniškai atitinkamai 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg ir 8/4 mm Hg, o stovint - vidutiniškai atitinkamai 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg ir 4/5 mm Hg. Tiems ligoniams, kuriems kartu su sildenafiliu vartojamas doksazosinas stabilizavo būklę, ortostatinės hipotenzijos simptomai pasireiškė nedažnai. Pasireiškė galvos sukimasis svaigulys, bet ne sinkopė. Kai kuriems jautriems žmonėms sildenafilio ir alfa adrenoreceptorių blokatorių vartojimas kartu gali sukelti simptominę hipotenziją (žr. 4.4 skyrių).

Sildenafilis (100 mg), suvartotas nusistovėjus pusiausvyrinei ŽIV proteazės inhibitoriaus sakvinaviro (metabolizuoja CYP3A4 fermentai) apykaitai, įtakos jo farmakokinetikai nedarė.

Žinant, kad sildenafilis veikia azoto oksido ir cGMF reakcijų grandinę (žr. 5.1 skyrių) ir dėl to stiprina hipotenzinį nitratų poveikį, jo negalima vartoti kartu su bet kuriais azoto oksido donorais arba nitratais (žr. 4.3 skyrių).

Riociguatas

Ikiklinikiniai tyrimai parodė papildomą sisteminio kraujospūdžio sumažėjimą FDE5 inhibitorius vartojant kartu su riociguatu. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, įrodyta, kad riociguatas

padidina hipotenzinį FDE5 inhibitorių poveikį. Nėra palankaus tokio derinio klinikinio poveikio tirtose populiacijose įrodymų. Riociguatą vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant sildenafilį, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Sildenafilis neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio kartu vartojamų geriamų kontraceptinių vaistinių preparatų (etinilestradiolis 30 µg ir levonorgestrelis 150 µg) koncentracijai plazmoje.

Pacientams, sergantiems hipertenzija, vartojantiems sakubitrilo / valsartano (nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai) papildomai pavartojus vienkartinę sildenafilio dozę, kraujospūdis, palyginti su vien tik sakubitrilo / valsartano vartojimu, sumažėjo reikšmingai daugiau. Todėl reikia būti atsargiems pradedant skirti sildenafilį pacientams, kurie gydomi sakubitrilo / valsartanu.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Duomenys apie Revatio poveikį nėščioms moterims yra riboti. Revatio nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja tinkamų kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie sildenafilio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimais su gyvūnais nei tiesioginio, nei netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus raidai nenustatyta. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, vaistinis preparatas daro toksinį poveikį postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Revatio dėl duomenų stokos nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Su žindyvėmis reikiamų ir tinkamai kontroliuojamų tyrimų neatlikta. Vienos žindytės duomenys rodo, kad į motinos pieną išsiskiria labai mažai sildenafilio ir jo veikliojo metabolito N-desmetilsildenafilio. Klinikinių duomenų apie nepageidaujamą poveikį žindomiems kūdikiams nėra, tačiau, atsižvelgiant į suvartojamą kiekį, nepageidaujamo poveikio nesitikima. Vaistinių preparatų skiriantys medikai turi atidžiai įvertinti klinikinį sildenafilio poreikį motinai ir galimą nepageidaujamą poveikį žindomam vaikui.

Vaisingumas

Įprastų toksinio poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Revatio gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

Ligonį reikia perspėti, kad Revatio gali pabloginti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus, nes klinikinių tyrimų metu vaistinis preparatas sukėlė galvos svaigimą ir regėjimo pokytį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų suvestinė

Pagrindžiamąjį klinikinį placebo kontroliuojamojo tyrimo metu 207 pacientams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, vartojo nuo 20 mg, 40 mg arba 80 mg Revatio doze tris kartus per parą ir 70 pacientų atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas placebo. Tyrimas truko 12 savaičių. Bendras gydymo nutraukimo dažnis pacientų, gydytų 20 mg, 40 mg arba 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą, grupėje buvo atitinkamai 2,9 %, 3,0 % ir 8,5 %, palyginti su 2,9 % placebo grupėje. 259 asmenys iš 277 pagrindžiamajame tyrime dalyvavusių tiriamųjų toliau dalyvavo ilgalaikiame

tyrime. Buvo vartotos dozės iki 80 mg tris kartus per parą (4 kartus didesnė dozė už rekomenduojamą 20 mg tris kartus per parą) ir po 3 metų 87 % iš 183 pacientų, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas, vartojo 80 mg Revatio dozę tris kartus per parą.

Placebu kontroliuojamojo tyrimo metu plautine arterine hipertenzija sergantys pacientai buvo papildomai gydomi Revatio kartu su epoprostenoliu į veną. Iš viso 134 pacientai buvo gydomi Revatio (nustatytas dozės didinimas nuo 20 mg iki 40 mg, o vėliau – iki 80 mg tris kartus per parą, jeigu pacientas toleravo) ir epoprostenoliu, o 131 pacientas vartojo placebą ir epoprostenolį. Gydymo trukmė – 16 savaičių. Pacientų, vartojusių sildenafilį ir epoprostenolį, bendrasis gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 5,2 %, palyginti su 10,7 % placebą ir epoprostenolį vartojusių pacientų. Užregistruotos naujos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažniau pasireiškė sildenafilio ir epoprostenolio grupėje, buvo šios: akių hiperemija, miglotas matymas, nosies užgulimas, prakaitavimas naktį, nugaros skausmas, burnos džiūvimas. Žinomų nepageidaujamų reakcijų (galvos skausmas, paraudimas, galūnių skausmas, edema) dažniau buvo nustatoma sildenafilio ir epoprostenoliu gydomiems pacientams, palyginti su placebą ir epoprostenolį vartojančiais pacientais. 242 asmenys iš tiriamųjų, kurie baigė pradinį tyrimą, grupės toliau dalyvavo ilgalaikiame tyrime. Buvo vartotos iki 80 mg dozės tris kartus per parą ir po 3 metų 68 % iš 133 pacientų, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas, vartojo 80 mg Revatio dozę tris kartus per parą.

Dviejų placebu kontroliuojamųjų tyrimų metu nepageidaujami reiškiniai daugeliu atvejų buvo lengvi ir vidutinio sunkumo. Dažniausiai, palyginti su placebu, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (10 % arba daugiau) vartojant Revatio, buvo galvos skausmas, karščio pylimas, dispepsija, viduriavimas ir galūnių skausmas.

Atlikus tyrimą, kurio metu buvo vertinamas skirtingų sildenafilio dozių poveikis, sildenafilio 20 mg tris kartus per parą (rekomenduojama dozė) ir sildenafilio 80 mg tris kartus per parą (4 kartus didesnė už rekomenduojamą dozę) saugumo duomenys atitiko ankstesniuose suaugusiųjų PAH tyrimuose nustatytus sildenafilio saugumo duomenis.

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Nepageidaujamos reakcijos, kurių buvo > 1 % Revatio vartojusių ligonių ir kurių pagrindinio tyrimo metu ar bendrais abiejų placebu kontroliuojamųjų Revatio klinikinių tyrimų duomenimis, dažniau (skirtumas > 1 %) pasitaikė plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams, kurie vartojo 20 mg, 40 mg arba 80 mg Revatio dozes tris kartus per parą, išvardytos toliau esančioje 1 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas (remiantis turimais duomenimis, dažnio nustatyti negalima). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys įrašyti kursyvu.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems, pasireiškusios placebu kontroliuojamuose sildenafilio tyrimuose su PAH sergančiais pacientais ir poregistracinio stebėjimo duomenimis

MedDRA organų sistemų klasės (V. 14.0)	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	
Dažni	Puriojo ląstelių uždegimas, gripas, bronchitas, sinusitas, rinitas, gastroenteritas.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažni	Anemija.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Skysčių susikaupimas.
Psichikos sutrikimai	
Dažni	Nemiga, nerimas.
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas.
Dažni	Migrena, drebulys, parestezija, deginimo pojūtis, hipestezija.

MedDRA organų sistemų klasės (V. 14.0)	Nepageidaujama reakcija
Akių sutrikimai	
Dažni	Tinklainės kraujosruva, regėjimo sutrikimas, miglotas matymas, fotofobija, chromatopsija, cianopsija, akies dirginimas, akių hiperemija.
Nedažni	Regėjimo aštrumo sumažėjimas, diplopija, nenormalūs pojūčiai akyje.
Dažnis nežinomas	<i>Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija* (NAION), tinklainės kraujagyslių okliuzija*, akipločio defektas*</i>
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažni	Galvos sukimasis.
Dažnis nežinomas	<i>Staigus apkurtimas</i>
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažni	Veido ir kaklo paraudimas.
Dažnis nežinomas	<i>Hipotenzija</i>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Viduriavimas, dispepsija.
Dažni	Gastritas, gastroezofaginio reflukso liga, hemorojus, pilvo išpūtimas, burnos džiūvimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Alopecija, eritema, prakaitavimas naktį.
Dažnis nežinomas	<i>Išbėrimas.</i>
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni	Galūnių skausmas.
Dažni	Mialgija, nugaros skausmas.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Hematurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni	Varpos kraujavimas, hematospermija, ginekomastija.
Dažnis nežinomas	<i>Priapizmas, sustiprėjusi erekcija.</i>
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Karščiavimas.

*Šios vaistinio preparato reakcijos pasireiškė pacientams, kurie sildenafilį vartojo vyrų erekcijos sutrikimams (VES) gydyti.

Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamojo Revatio tyrimo, kuriame dalyvavo nuo 1 iki 17 metų pacientai, kuriems diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija, duomenimis, iš viso 174 pacientams taikytas gydymas pagal vartojimo tris kartus per parą planą, vartojant mažą (po 10 mg pacientams, kurių kūno masė yra > 20 kg, mažą dozę neskirta nei vienam pacientui, kurio kūno masė buvo ≤ 20 kg), vidutinę (po 10 mg pacientams, kurių kūno masė yra ≥ 8-20 kg, po 20 mg pacientams, kurių kūno masė yra ≥ 20-45 kg, po 40 mg pacientams, kurių kūno masė yra > 45 kg) arba didelę Revatio dozę (po 20 mg pacientams, kurių kūno masė yra ≥ 8-20 kg, po 40 mg pacientams, kurių kūno masė yra ≥ 20-45 kg, po 80 mg pacientams, kurių kūno masė yra > 45 kg), o 60 pacientų vartojo placebo.

Šio tyrimo su vaikais duomenimis, pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pobūdis iš esmės buvo panašus į nustatytąjį suaugusiesiems (žr. anksčiau pateiktą lentelę). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, ≥ 1 % dažniu pasireiškę Revatio (įvairias dozes) vartojusiems pacientams, > 1 % dažniau nei placebo vartojusiems pacientams, buvo kūno temperatūros padidėjimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija (kiekvieno 11,5 %), vėmimas (10,9 %), sustiprėjusi erekcija (įskaitant savaiminę varpos

erekciją vyriškosios lyties tiriamiesiems) (9,0 %), pykinimas, bronchitas (kiekvieno 4,6 %), faringitas (4,0 %), rinorėja (3,4 %) ir plaučių uždegimas, rinitas (kiekvieno 2,9 %).

Iš 234 vaikų populiacijos tiriamųjų, gydytų per trumpalaikį, placebo kontroliuojamą tyrimą, į ilgalaikį tęstinį tyrimą buvo įtraukta 220 tiriamųjų. Tiriamųjų, kuriems buvo skirtas aktyvus gydymas sildenafiliu, toliau buvo gydomi tokiu pačiu dozavimo režimu, o per trumpalaikį tyrimą placebo grupei priklausę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti gydyti sildenafiliu.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta per visą trumpalaikio ir ilgalaikio tyrimų laikotarpį, buvo panašios į pastebėtas per trumpalaikį tyrimą. Nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos >10 % iš 229 sildenafiliu gydytų pacientų (jungtinė įvairių dozių grupė, įskaitant 9 pacientus, kurie nepratę dalyvavimo ilgalaikiame tyrime), buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (31 %), galvos skausmas (26 %), vėmimas (22 %), bronchitas (20 %), faringitas (18 %), karščiavimas (17 %), viduriavimas (15 %) ir gripas, kraujavimas iš nosies (po 12 %). Daugelis šių nepageidaujamų reakcijų laikomos lengvomis ar vidutinio sunkumo.

94 (41 %) iš 229 tiriamųjų, kurie vartojo sildenafilį, nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos. Iš 94 tiriamųjų, pranešusių apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, 14/55 (25,5 %) tiriamųjų buvo mažos dozės grupėje, 35/74 (47,3 %) vidutinės dozės grupėje ir 45/100 (45 %) didelės dozės grupėje. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai pasireiškę ≥ 1 % dažnumu įvairias sildenafilio dozes vartojusiems pacientams buvo pneumonija (7,4%), širdies nepakankamumas, plautinė hipertenzija (po 5,2 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (3,1%), dešiniojo skilvelio nepakankamumas, gastroenteritas (po 2,6 %), apalpinimas, bronchitas, bronchopneumonija, plautinė arterinė hipertenzija (2,2 %), krūtinės skausmas, dantų kariesas (po 1,7 %), ir kardiogeninis šokas, virusinis gastroenteritas, šlapimo takų infekcija (po 1,3 %).

Su gydymu susijusios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo enterokolitas, traukuliai, padidėjusio jautrumo reakcija, stridoras, hipoksija, neurosensorinis kurtumas ir skilvelinė aritmija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Vienkartinė ne didesnė kaip 800 mg sildenafilio dozė sveikiems savanoriams sukėlė tokias pat nepageidaujamas reakcijas kaip mažesnės dozės, tačiau jos pasireiškė dažniau ir buvo sunkesnės. Išgėrus vienkartinę 200 mg dozę, vaistinio preparato veiksmingumas nepadidėjo, bet kilo daugiau nepageidaujamų reakcijų (galvos skausmas, karščio pylimas, galvos svaigimas, dispepsija, nosies užgulimas ir regėjimo sutrikimas).

Vaistinio preparato perdozavus, taikomos, jei reikia, įprastinės palaikomojo gydymo priemonės. Kadangi sildenafilis stipriai prisijungia prie kraujo plazmos baltymų ir nepasišalina su šlapimu, dializė jo klirenso greitinti neturėtų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urogenitalinę sistemą veikiantys vaistai, vaistai erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, ATC kodas – G04BE03.

Veikimo mechanizmas

Sildenafilis yra stipraus poveikio selektyvus ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) specifinės 5-o tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitorius. Šis fermentas atsakingas už cGMF skaldymą. FDE5 būna ne tik varpos akytkūnyje, bet ir plaučių kraujagyslėse. Sildenafilis didina cGMF kiekį plaučių kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse ir jas atpalaiduoja. Ligoniams, kurie serga plautine arterine hipertenzija, vaistinis preparatas išplečia plaučių kraujagysles ir mažiau kitas organizmo kraujagysles.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad sildenafilis selektyviai veikia FDE5. FDE5 jis slopina daug stipriau negu kitas žinomas fosfodiesterazes. Nustatyta, kad poveikis FDE5 yra 10 kartų didesnis už poveikį FDE6, nuo kurios priklauso šviesos perdavimas tinklainėje. Didžiausia rekomenduojama sildenafilio dozė FDE5 veikia 80 kartų stipriau nei FDE1, ir 700 kartų stipriau nei FDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ar 11. FDE5 vaistinis preparatas veikia 4000 kartų stipriau nei FDE3, t. y. cAMF specifinę fosfodiesterazę, kuri svarbi reguliuojant širdies kontraktiškumą.

Sildenafilio poveikis kraujospūdžiui silpnas, trumpalaikis ir daugeliu atvejų kliniškai nereikšmingas. Sistemine hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie ilgą laiką vartojo 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą, daugiausia vidutinis sistolinis kraujospūdis sumažėjo 9,4 mm Hg, o diastolinis – 9,1 mm Hg, palyginti su pradiniu. Ligoniams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, kurie ilgą laiką vartojo 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą, kraujospūdis sumažėjo mažiau (sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo po 2 mm Hg). Vartojant rekomenduojamą 20 mg dozę tris kartus per parą, sistolinis ar diastolinis kraujospūdis nesumažėjo.

Sveikiems savanoriams, išgėrusiems vieną ne didesnę kaip 100 mg sildenafilio dozę, kliniškai reikšmingų pokyčių EKG nenustatyta. Ilgą laiką vartojant po 80 mg sildenafilio dozę tris kartus per parą plautine arterine hipertenzija sergantiems ligoniams taip pat kliniškai reikšmingų pokyčių EKG nenustatyta.

Atliktas tyrimas nustatyti išgertos vienkartinės 100 mg sildenafilio dozės poveikį kraujotakai. Jame dalyvavo 14 ligonių, sergančių sunkia širdies vainikinių arterijų liga (VKL) (mažiausiai viena vainikinė arterija buvo susiaurėjusi daugiau kaip 70 %). Tyrimo duomenimis, vidutinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis ramybės metu sumažėjo atitinkamai 7 % ir 6 %, palyginti su buvusiu prieš vaistinio preparato vartojimą. Vidutinis sistolinis kraujospūdis plaučių arterijose sumažėjo 9 %. Poveikio širdies išstumiamo kraujo tūriui sildenafilis nedarė, kraujo tėkmės per susiaurėjusias vainikines kraujagysles nesutrikdė.

Kai kuriems ligoniams, išgėrusiems 100 mg sildenafilio dozę, po 1 val. lengvai trumpam sutriko spalvų (mėlynos ir žalios) skyrimas (pagal *Farnsworth-Munsell* 100 atspalvių testą), tačiau, praėjus 2 valandoms po vartojimo, sutrikimo jau nebuvo. Manoma, kad spalvų skyrimo sutrikimą lemia FDE6, nuo kurios priklauso šviesos perdavimas tinklainėje, slopinimas. Poveikio regėjimo aštrumui ir kontrasto jutimui sildenafilis nedarė. Mažos apimties klinikinio placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 9 pacientai, sergantys ankstyvąja nuo amžiaus priklausoma tinklainės geltonosios dėmės degeneracija, viena 100 mg sildenafilio dozė regos tyrimų (regos aštrumo, Amslerio koordinacių nustatymo, judančios šviesos spalvų skyrimo, Humprejaus perimetrijos ir fotostreso) rodmenų reikšmingai nekeitė.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas gydant suaugusiuosius, sergančius plautine arterine hipertenzija (PAH)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrime dalyvavo 278 ligoniai, sergantys įvairios kilmės plautine hipertenzija (PAH): pirminė; sukelta jungiamojo audinio ligos; pasireikšusi po chirurginės įgimtų širdies ydų operacijos. Pacientai atsitiktinai paskirti į vieną iš keturių grupių: placebo ar gydymo 20 mg, 40 mg arba 80 mg sildenafilio tris kartus per parą. Iš 278 atsitiktinės atrankos būdu suskirstytų ligonių, 277 ligoniai vartojo ne mažiau kaip vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę. Tyrime dalyvavo 68 (25 %) vyrai ir 209 (75 %) moterys, kurių vidutinis amžius buvo 49 metai (18-81 metų), per 6 minutes (ėjimo mėginys) nuėjo nuo 100 iki 450 metrų imtinai (vidutiniškai 344 metrus). 175 ligoniams (63 %) nustatyta pirminė plautinė

hipertenzija, 84 (30 %) – PAH, susijusi su jungiamojo audinio liga ir 18 (7 %) - PAH po chirurginių įgimtų širdies ydų operacijų. Daugeliu atvejų liga priskirta II (107 iš 277, 39 %) ir III (160 iš 277, 58 %) funkcinėi klasei pagal PSO su 6 minučių ėjimo mėginiu nuo 378 iki 326 metrų atitinkamai; keliems ligoniams prieš gydymą diagnozuota I (1 iš 277, 0,4 %) ir IV (9 iš 277, 3 %) funkcinės klasės liga. Ligoniai, kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija nesiekė 45 % ir tie, kurių kairiojo skilvelio sutrumpėjimo frakcija nesiekė 0,2, netirti.

Sildenafilio (arba placebo) skirta papildomai ligoniams, jau gydomiems kitų vaistinių preparatų deriniais: antikoagulantais, digoksinu, kalcio kanalų blokatoriais, diuretikais arba deguonimi. Nebuvo leidžiama papildomai vartoti prostaciklino, prostaciklino analogų, endotelio receptorių antagonistų ir arginino maisto papildų. Ligoniai, kuriems prieš tai gydymas bozentanu buvo nesėkmingas, iš tyrimo buvo pašalinti.

Pirmasis efektyvumo tyrimo tikslas – įvertinti, kaip po 12 savaičių pakito 6 minučių ėjimo mėginio (6 MĖM) rezultatai, palyginti su buvusiais prieš tyrimą. Visų trijų sildenafilio dozių grupių tiriamųjų, palyginti su placebo, 6 MĖM statistškai reikšmingai pailgėjo. Palyginti su placebo, 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą vartojusių ligonių 6 MĖM pailgėjo atitinkamai 45 metrais ($p < 0,0001$), 46 metrais ($p < 0,0001$) ir 50 metrų ($p < 0,0001$). Poveikis tarp sildenafilio grupių statistškai reikšmingai nesiskyrė. Pacientų, kurių pradinis 6 MĖM buvo < 325 m, veiksmingumas padidėjo vartojant didesnes dozes (palyginti su placebo, pagerėjimas 58 metrais, 65 metrais ir 87 metrais, vartojant atitinkamai 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozes tris kartus per parą).

Analizuojant pagal PSO funkcinės klasės, nustatytas statistškai reikšmingas 6 MĖM pailgėjimas 20 mg dozės grupėje. Esant II ar III funkcinėi klasei, palyginti su placebo, nustatytas atitinkamai 49 metrų ($p = 0,0007$) ar 45 metrų ($p = 0,0031$) atstumo pailgėjimas.

6 MĖM pagerėjo po 4 gydymo savaičių ir išliko 8 bei 12 savaitę. Tyrimo rezultatai atitiko prieš tyrimą nustatytus pogrupiuose, sugrupuotuose etiologiją (pirminę ir su jungiamojo audinio liga susijusią plautinę arterinę hipertenziją), PSO funkcinę klasę, lytį, rasę, geografinę padėtį, vidutinį plautinį arterinį kraujospūdį (PAKS) ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksą (PKPI).

Palyginti su placebo, statistškai reikšmingai sumažėjo visas sildenafilio dozes vartojusių pacientų vidutinis plautinis arterinis kraujospūdis (vPAKS) ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP). Gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą poveikis vPAKS, palyginti su placebo, buvo atitinkamai $-2,7$ mm Hg ($p = 0,04$), $-3,0$ mm Hg ($p = 0,01$) arba $-5,1$ mm Hg ($p = 0,0001$). Gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą poveikis PKP, palyginti su placebo, buvo atitinkamai -178 din.s/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 din.s/cm⁵ ($p = 0,0017$) arba -320 din.s/cm⁵ ($p < 0,0001$). Po 12 savaičių gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą PKP sumažėjimas procentais (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) buvo proporcingai didesnis nei sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo (SKP) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Sildenafilio įtaka mirštamumui nežinoma.

Dvyliką savaitę pagerėjimas bent viena PSO funkcinė klase buvo nustatytas didesnei procentinei daliai pacientų visų sildenafilio dozių (t. y. 28 %, 36 % ir 42 % tiriamiesiems, kurie vartojo atitinkamai 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą) grupėse, palyginti su placebo grupe (7 %). Atitinkami šansų santykiai buvo 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) ir 5,75 ($p < 0,0001$).

Ilgalaikio išgyvenamumo duomenys anksčiau negydytų pacientų grupėje

Pagrindžiamajame tyrime dalyvavę pacientai galėjo dalyvauti ilgalaikiame atviru būdu atliktame tęstiniame tyrime. Trečiaisiais metais 87 % pacientų vartojo 80 mg dozę tris kartus per parą. Pagrindžiamąjo tyrimo metu Revatio vartojo 207 pacientai, o jų ilgalaikis išgyvenamumas buvo vertintas ne trumpiau kaip 3 metus. Šioje populiacijoje išgyvenamumo Kaplan-Meier įvertis 1-ais, 2-ais ir 3-ais metais buvo atitinkamai 96 %, 91 % ir 82 %. Pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta II funkcinė klasė pagal PSO, išgyvenamumas 1-ais, 2-ais ir 3-ais metais buvo atitinkamai 99 %, 91 % ir 84 %, o pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta III funkcinė klasė pagal PSO atitinkamai 94 %, 90 % ir 81 %.

Veiksmingumas gydant suaugusiuosius, sergančius plautine arterine hipertenzija (PAH) (kai sildenafilis vartojamas kartu su epoprostenoliu)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklu būdu atliktame tyrime dalyvavo 267 ligoniai, sergantys plautine arterine hipertenzija (PAH), kurių būklė stabilizuota vartojant epoprostenolį į veną. 212 iš 267 PAH ligonių diagnozuota pirminė plautinė arterinė hipertenzija (79 %) ir 55 iš 267 – PAH, susijusi su jungiamojo audinio liga (21 %). Daugelio ligonių liga priskirta II (68 iš 267, 26 %) ir III (175 iš 267, 66 %) funkcinėi klasei pagal PSO. Keliems ligoniams prieš gydymą diagnozuota I (3 iš 267, 1 %) ir IV (16 iš 267, 6 %) funkcinės klasės liga. Kelių pacientų (5 iš 267, 2 %) funkcinė klasė pagal PSO buvo nežinoma. Pacientai atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir vartojo placebo arba sildenafilį (nustatytas dozės didinimas nuo 20 mg iki 40 mg, o vėliau – iki 80 mg tris kartus per parą, jeigu pacientas toleravo) ir kartu epoprostenolį į veną.

Svarbiausia veiksmingumo vertinamoji baigtis – prieš tyrimą buvusių 6 minučių ėjimo mėginio duomenų pokytis per 16 savaičių. Sildenafilio grupės tiriamųjų, palyginti su placebo, per 6 minutes nueinamas atstumas statistiškai reikšmingai pailgėjo. Sildenafilį vartoję ligoniai, palyginti su vartojusiais placebo, nuėjo vidutiniškai 26 metrais toliau (95 % PI: 10,8; 41,2) ($p = 0,0009$). Pacientai, kurių prieš tyrimą nueinamas atstumas buvo ≥ 325 metrai, veikiant sildenafiliui, palyginti su placebo, nuėjo 38,4 metrais toliau. Pacientai, kurių prieš tyrimą nueinamas atstumas buvo < 325 metrų, veikiant sildenafiliui, palyginti su placebo, nuėjo 2,3 metrais toliau. Pacientų, sergančių pirmine PAH, nueinamas atstumas pailgėjo 31,1 metro, palyginti su 7,7 metro pailgėjimu pacientų, sergančių PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga. Atsižvelgus į mažą imties dydį, duomenų skirtumai atsitiktiniu būdu suskirstytuose pogrupiuose gali būti didesni.

Sildenafilį vartojusių pacientų, palyginti su placebo vartojusiais, vidutinis plautinis arterinis kraujospūdis (vPAKS) statistiškai reikšmingai sumažėjo. Gydymo sildenafiliu efektyvumas, palyginti su placebo, buvo $-3,9$ mm Hg (95 % PI: $-5,7$, $-2,1$; $p = 0,00003$). Laikotarpis, po kurio paciento klinikinė būklė pablogėjo, buvo antrinė vertinamoji baigtis, apibūdinama kaip laikotarpis, parėjęs nuo suskirstymo į grupes iki pirmųjų klinikinės būklės pablogėjimo reiškinių (paciento mirtis, plaučių persodinimo operacija, gydymo bozentanu pradžia arba klinikinės būklės pablogėjimas, dėl kurio prireikė keisti gydymą epoprostenoliu). Gydymas sildenafiliu, palyginti su placebo, reikšmingai pailgino laikotarpį, po kurio PAH sergančio paciento klinikinė būklė pablogėjo ($p = 0,0074$). Klinikinė būklė pablogėjo 23 placebo grupės tiriamųjų (17,6 %), palyginti su 8 sildenafilio grupės tiriamaisiais (6,0 %).

Ilgalaikio išgyvenamumo duomenys foninio gydymo epoprostenoliu tyrimo metu

Papildomo gydymo epoprostenoliu tyrime dalyvavę pacientai galėjo toliau dalyvauti atviru būdu atliekamame ilgalaikame tęstiniame tyrime. Trečiaisiais metais 68 % pacientų vartojo 80 mg dozę tris kartus per parą. Iš viso 134 pacientai buvo gydyti Revatio pradinio tyrimo metu, o jų ilgalaikio išgyvenamumo būklė buvo įvertinta praėjus ne mažiau kaip 3 metams. Išgyvenimo 1, 2 ir 3 metus Kaplan-Meier įvertinys šioje grupėje buvo atitinkamai 92 %, 81 % ir 74 %.

Veiksmingumas ir saugumas gydant PAH sergančius suaugusius pacientus (skiriant kartu su bozentanu)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklu būdu atliktame tyrime dalyvavo 103 kliniškai stabilūs tiriamieji, sergantys plautine arterine hipertenzija (PAH) (II ir III PSO funkcinė klasė), kurie bent tris mėnesius buvo gydyti bozentanu. Kai kurie iš jų sirgo pirmine PAH, o kiti – PAH, susijusia su jungiamojo audinio ligomis. Pacientai atsitiktine tvarka buvo atrinkti į vieną iš šių grupių: placebo arba sildenafilio (tris kartus per dieną po 20 mg) kartu su bozentanu (du kartus per dieną po 62,5-125 mg). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo įvertinti, kaip po 12 savaičių pakito 6 MĖM rezultatai, palyginti su buvusiais prieš tyrimą. Tarp sildenafilį (po 20 mg tris kartus per parą) ir placebo vartojusių pacientų reikšmingų 6 MĖM tyrimo rezultatų pokyčių skirtumų, palyginti su buvusiais prieš tyrimą, nebuvo nustatyta (atitinkamai 13,62 m (95% PI: $-3,89 - 31,12$) ir 14,08 m (95% PI: $-1,78 - 29,95$)).

6 MĖM skirtumų buvo pastebėta tarp pirmine PAH sergančių pacientų ir pacientų, kurie sirgo su jungiamojo audinio ligomis susijusia PAH. Pirmine PAH sergančių 67 tiriamųjų vidutinis pokytis,

palyginti su pradiniu, sildenafilio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 26,39 m (95% PI: 10,70 – 42,08) ir 11,84 m (95% PI: -8,83 – 32,52). Tačiau su jungiamojo audinio ligomis susijusia PAH sergančių 36 tiriamųjų vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, sildenafilio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 18,32 m (95% PI: -65,66 – 29,02) ir 17,50 m (95% PI: -9,41 – 44,41).

Nepageidaujami reiškiniai iš esmės buvo panašūs abiejose vaistinėse preparatais (sildenafiliu kartu su bozentanu arba vien tik bozentanu) gydytų tiriamųjų grupėse ir atitiko žinomus sildenafilio monoterapijos saugumo duomenis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Poveikis PAH sergančių suaugusiųjų mirštamumui

Tyrimas, kuriuo siekta ištirti skirtingų sildenafilio dozių įtaką suaugusiųjų, sergančių PAH, mirštamumui, buvo atliktas pastebėjus didesnę mirštamumo riziką pacientams vaikams, tris kartus per parą vartojusiems didelę sildenafilio dozę, apskaičiuotą pagal kūno svorį, palyginti su pacientais, vartojusiais mažesnę dozę ilgalaikio tęstinio vaikų klinikinio tyrimo metu (žr. toliau Vaikų populiacija – *Plautinė arterinė hipertenzija* – Ilgalaikio tęstinio tyrimo duomenys).

Tai buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, lygiagrečių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 385 suaugusieji, sergantys PAH. Pacientai santykiu 1:1:1 atsitiktine tvarka buvo priskirti vienai iš trijų dozavimo grupių (5 mg tris kartus per parą (4 kartus mažesnė nei rekomenduojama dozė), 20 mg tris kartus per parą (rekomenduojama dozė) ir 80 mg tris kartus per parą (4 kartus didesnė nei rekomenduojama dozė)). Dauguma tiriamųjų buvo dar negydyti nuo PAH (83,4 %). Daugumos tiriamųjų PAH etiologija buvo idiopatinė (71,7 %). Dažniausiai pasitaikanti PSO funkcinė klasė buvo III klasė (57,7 % tiriamųjų). Visos trys gydymo grupės buvo gerai subalansuotos pagal pradinį slauksnių demografinius duomenis, PAH gydymo istoriją ir PAH etiologiją, taip pat PSO funkcinės klasės kategorijas.

Mirštamumas buvo 26,4 % (n = 34) vartojant 5 mg tris kartus per parą dozę, 19,5 % (n = 25) vartojant 20 mg tris kartus per parą dozę ir 14,8 % (n = 19) vartojant 80 mg tris kartus per parą dozę.

Vaikų populiacija

Plautinė arterinė hipertenzija

Keliuose centruose atliktuose atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose, paralelinių grupių, dozės ribų nustatymo tyrimuose iš viso dalyvavo 234 nuo 1 iki 17 metų tiriamieji. Tiriamųjų (38 % vyriškos ir 62 % moteriškos lyties) kūno masė buvo ≥ 8 kg, jiems buvo diagnozuota pirminė plautinė hipertenzija (PPH) [33 %] arba antrinė PAH dėl įgimtos širdies ligos [sisteminės kraujotakos plautinė nuosrūva 37 %, koreguojanti chirurginė operacija 30 %]. Atliekant šį tyrimą 63 iš 234 (27 %) pacientų buvo jaunesni kaip 7 metų (maža sildenafilio dozė = 2, vidutinė dozė = 17, didelė dozė = 28, placebo = 16) ir 171 iš 234 (73 %) pacientų buvo 7 metų ar vyresni (maža sildenafilio dozė = 40, vidutinė dozė = 38, didelė dozė = 49, placebo = 44). Daugumai tiriamųjų prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta I (75 iš 234, 32 %) ar II (120 iš 234, 51 %) funkcinė klasė pagal PSO, mažiau pacientų – III (35 iš 234, 15 %) ar IV (1 iš 234, 0,4 %) funkcinė klasė ir kelių pacientų (3 iš 234, 1,3 %) funkcinė klasė pagal PSO buvo nežinoma.

Pacientams anksčiau nebuvo taikytas specifinis PAH gydymas ir tyrimo metu nebuvo leidžiama vartoti prostaciklino, prostaciklino darinių ir endotelino receptorių blokatorių ir nei vienas nevartojo arginino papildų, nitratų, alfa adrenoreceptorių blokatorių ir stipraus poveikio CYP450 3A4 inhibitorių.

Svarbiausias tyrimo tikslas buvo įvertinti ilgalaikio 16 savaičių gydymo geriamuoju sildenafiliu veiksmingumą vaikams gerinant fizinį pajėgumą, įvertintą širdies ir plaučių fizinio krūvio mėginio (ŠPFKM) tiriamiesiems, kurie pagal išsivystymą sugebėjo atlikti mėginį (n = 115). Antrinės vertinamosios baigtys buvo kraujotakos stebėjimas, simptomų įvertinimas, funkcinė klasė pagal PSO, pagrindinio gydymo pakeitimai ir gyvenimo kokybės įvertinimas.

Tiriamieji buvo paskirti į vieną iš trijų gydymo sildenafiliu grupių: mažos (10 mg), vidutinės (10-40 mg) arba didelės Revatio dozės (20-80 mg) vartojimo tris kartus per parą gydymo plano arba placebo. Dozės kiekvienoje grupėje priklausė nuo kūno svorio (žr. 4.8 skyrių). Tiriamųjų, kurie vartojo palaikomųjų vaistinių preparatų (antikoagulantų, digoksiną, kalcio kanalų blokatorių, diuretikų ir [arba] deguonį), dalis prieš pradėdant tyrimą buvo panaši gydymo įvairiomis sildenafilio dozėmis grupėje (47,7 %) ir placebo grupėje (41,7 %).

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo placebo koreguotas procentinis didžiausio VO_2 pokytis 16-tą savaitę, palyginti su pradiniu, įvertintas ŠPFKM gydymo įvairiomis sildenafilio dozėmis grupėse, palyginti su placebo vartojimo grupėje (žr. 2 lentelę). ŠPFKM buvo atlikti iš viso 106 iš 234 (45 %) tiriamųjų: tai buvo ≥ 7 metų vaikai, kurie pagal išsivystymą sugebėjo atlikti ŠPFK mėginį. Jaunesniems kaip 7 metų vaikams (įvairios sildenafilio dozės = 47, placebo = 16) buvo vertintos tik antrinės vertinamosios baigtys. Vidutinio pradinio didžiausio deguonies tūrio (VO_2) rodmenys gydymo sildenafiliu grupėse buvo panašūs (17,37-18,03 ml/kg/min.) ir šiek tiek didesni placebo grupėje (20,02 ml/kg/min.). Pagrindinės analizės rezultatai (įvairių sildenafilio dozių grupėse, plg. su placebo) buvo statistiškai nereikšmingi ($p = 0,056$) (žr. 2 lentelę). Nustatytas skirtumas tarp vidutinio dydžio sildenafilio dozės ir placebo buvo 11,33 % (95 % PI: 1,72-20,94) (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Placebu koreguotas didžiausio VO_2 % pokytis, palyginti su pradiniu, veiklaus vaistinio preparato vartojusiųjų grupėje

Gydymo grupė	Nustatytas skirtumas	95 % pasikliautinis intervalas
Maža dozė (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Vidutinė dozė (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Didelė dozė (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Jungtinė įvairių dozių grupė (n=77)	7,71	-0,19, 15,60
<i>n=29 placebo grupėje</i>	($p = 0,056$)	

Rodmenys, remiantis ANCOVA, koreguoti atsižvelgiant į pradinius didžiausio VO_2 , etiologijos ir kūno svorio grupės kovariacijos kintamuosius.

Buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indekso (PKPI) ir vidutinio plautinio arterinio kraujospūdžio (vPAK) pagerėjimas. Ir vidutinės, ir didelės sildenafilio dozės grupėse nustatytas PKPI sumažėjimas, palyginti su placebo, atitinkamai 18 % (95 % PI: nuo 2 % iki 32 %) ir 27 % (95 % PI: nuo 14 % iki 39 %), o mažos dozės grupėje šis rodiklis reikšmingai nesiskyrė nuo placebo (2 % skirtumas). Vidutinės ir didelės sildenafilio dozės grupėse nustatytas vPAK pokytis, palyginti su pradiniu ir lyginant su placebo, buvo atitinkamai -3,5 mmHg (95 % PI: -8,9, 1,9) ir -7,3 mm Hg (95 % PI: -12,4, -2,1), o mažos dozės grupėje šio rodiklio skirtumas, palyginti su placebo, buvo mažas (1,6 mmHg skirtumas). Visose trijose gydymo sildenafiliu grupėse, palyginti su placebo, buvo nustatytas širdies indekso pagerėjimas: mažos, vidutinės ir didelės dozės grupėse atitinkamai 10 %, 4 % ir 15 %.

Reikšmingas funkcinės klasės pagerėjimas buvo nustatytas tik tiriamiesiems, kurie vartojo didelę sildenafilio dozę, palyginti su placebo. Šansų santykis mažos, vidutinės ir didelės sildenafilio dozės grupėse, palyginti su placebo, buvo atitinkamai 0,6 (95 % PI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % PI: 0,75, 6,69) ir 4,52 (95 % PI: 1,56, 13,10).

Ilgalaikio tęstinio tyrimo duomenys

Iš 234 vaikų populiacijos tiriamųjų, gydytų per trumpalaikį, placebo kontroliuojamą tyrimą, į ilgalaikį tęstinį tyrimą buvo įtraukta 220 tiriamųjų. Placebo grupėje buvę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti gydyti sildenafiliu; ≤ 20 kg sveriantys tiriamieji buvo įtraukti į vidutinės ar didelės dozės grupes (1:1), o > 20 kg sveriantys tiriamieji – mažos, vidutinės arba didelės dozės grupes (1:1:1). Iš 229 tiriamųjų, kuriems buvo skirta sildenafilio, mažos, vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 55, 74 ir

100 tiriamųjų. Bendra atskirų tiriamųjų trumpalaikio ir ilgalaikio gydymo trukmė nuo dvigubai aklo tyrimo pradžios svyravo buvo nuo 3 iki 3129 dienų. Sildenafilio grupės vidutinė gydymo sildenafiliu trukmė buvo 1696 dienos (išskyrus 5 tiriamuosius, per dvigubai aklą tyrimą vartojusius placebo ir negydytus per ilgalaikį tęstinį tyrimą).

Išgyvenimo trečiaisiais metais Kaplano ir Mejerio įvertis pacientams, kurių pradinė kūno masė buvo > 20 kg, mažos, vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 94 %, 93 % ir 85 %. Pacientams, kurių pradinė kūno masė buvo ≤ 20 kg, išgyvenimo įvertis vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 94 % ir 93 % (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vykdam tyrimą pranešta apie 42 mirties atvejus gydymo metu arba tolesnio išgyvenimo stebėjimo laikotarpiu. 37 mirties atvejai įvyko prieš duomenų stebėjimo komitetui nusprendžiant titruoti tiriamųjų dozę į mažesnę, dėl nustatyto didelio mirtingumo vartojant didesnes sildenafilio dozes. 37 mirčių atveju, mirtingumo skaičius (%) sildenafilio mažos, vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), ir 22/100 (22%). Vėliau pranešta apie dar 5 mirties atvejus. Mirties priežastys buvo susijusios su PAH. PAH sergantiems vaikų populiacijos pacientams negalima skirti didesnių nei rekomenduojama dozių (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didžiausias VO₂ buvo įvertintas praėjus 1 metams nuo placebo kontroliuojamojo tyrimo pradžios. 59 iš 114 (52 %) sildenafiliu gydytų tiriamųjų, kurie pagal išsivystymą sugebėjo atlikti ŠPFKM, nebuvo jokio didžiausio VO₂ pablogėjimo, palyginti su sildenafilio vartojimo pradžia. Atliekant vertinimą po pirmųjų metų rezultatai buvo panašūs: 191 iš 229 tiriamųjų (83 %), kurie vartojo sildenafilį, funkcinė klasė pagal PSO išliko ta pati arba pagerėjo.

Naujagimių išliekanti plautinė hipertenzija

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, dviejų lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamas tyrimas atliktas su 59 naujagimiais, sergančiais naujagimių išliekančia plautine hipertenzija (NIPH) arba hipoksiniu kvėpavimo nepakankamumu (HKN) esant NIPH rizikai, kai oksigenacijos indeksas (OI) yra nuo >15 iki <60. Pirminis tyrimo tikslas buvo įvertinti i.v. leidžiamo sildenafilio veiksmingumą ir saugumą, jo skiriant kartu su inhaliuojamu azoto oksidu (iNO), palyginti tik su iNO.

Gretutinės pirminės vertinamosios baigtys buvo gydymo nesėkmės rodiklis (apibūdintas kaip papildomo NIPH gydymo poreikis), ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos (EKMO) poreikis arba mirtis tyrimo laikotarpiu; taip pat gydymo iNO trukmė po i.v. tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios pacientams, nepatyrusiems gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmės rodiklių skirtumas, lyginant abi gydymo grupes, buvo statistiškai nereikšmingas (27,6 % iNO + i.v. sildenafilio grupėje ir 20,0 % iNO + placebo grupėje). Abiejose grupėse pacientams, nepatyrusiems gydymo nesėkmės, nustatyta vienoda vidutinė gydymo iNO trukmė po i.v. tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios, kuri siekė maždaug 4,1 paras.

Pranešta, kad gydymo metu stebėtų nepageidaujamų reiškinių ir pavojingų nepageidaujamų reiškinių iNO + i.v. sildenafilio gydymo grupėje pasireiškė atitinkamai 22 (75,9 %) ir 7 (24,1 %) tiriamiesiems, o iNO + placebo grupėje – atitinkamai 19 (63,3 %) ir 2 (6,7 %) tiriamiesiems. Dažniausiai stebėti nepageidaujami reiškiniai buvo hipotenzija (8 [27,6 %] tiriamieji), hipokalemija (7 [24,1 %] tiriamieji), anemija bei vaistinio preparato nutraukimo sindromas (po 4 [13,8 %] tiriamuosius) ir bradikardija (3 [10,3 %] tiriamieji) iNO + i.v. sildenafilio gydymo grupėje ir pneumotoraksas (4 [13,3 %] tiriamieji), anemija, edema, hiperbilirubinemija, C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas bei hipotenzija (po 3 [10,0 %] tiriamuosius) iNO + placebo gydymo grupėje (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sildenafilis greitai absorbuojamas. Kai vaistinio preparato išgeriama nevalgius, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 30-120 min. (vidutiniškai po 60 min.). Vidutinis absoliutus išgerto sildenafilio biologinis prieinamumas yra 41 % (25-63 %). Geriant 20-40 mg sildenafilio tris

kartus per parą, sildenafilio AUC ir $C_{\max}$ didėja proporcingai didėjant dozei. Geriant 80 mg tris kartus per parą sildenafilio koncentracija plazmoje didėja labiau - neproporcingai pagal dozę. Plautinė arterinė hipertenzija sergančių ligonių, kurie geria 80 mg tris kartus per parą, organizme sildenafilio vidutinis biologinis prieinamumas yra 43 % (90 % PI: 27 %–60 %) didesnis nei geriančių mažesnes dozes.

Sildenafilį vartojant su maistu, absorbcijos greitis mažėja ($t_{\max}$ vidutiniškai pailgėja 60 minučių), o $C_{\max}$ sumažėja vidutiniškai 29 %, tačiau absorbcijos laipsnis smarkiai nepakinta (AUC sumažėja 11 %).

Pasiskirstymas

Vidutinis sildenafilio pasiskirstymo tūris (V_{ss}) esant pusiausvyrinei apykaitai yra 105 l. Tai rodo, kad, vaistinis preparatas pasiskirsto audiniuose. Geriant 20 mg tris kartus per parą, vidutinė didžiausia sildenafilio, kai jo apykaita pusiausvyrinė, koncentracija plazmoje būna maždaug 113 ng/ml. Maždaug 96 % sildenafilio ir svarbiausio jo kraujyje cirkuliuojančio N-desmetilmetabolito prisijungia prie kraujo baltymų. Jungimasis prie baltymų nepriklauso nuo bendrosios vaistinio preparato koncentracijos.

Biotransformacija

Sildenafilį daugiausia metabolizuoja CYP3A4 (pagrindinis metabolizmo būdas) ir CYP2C9 (nepagrindinis metabolizmo būdas) kepenų mikrosomų izofermentai. Svarbiausias kraujyje esantis metabolitas susidaro sildenafilio N-demetilavimo metu. Šio metabolito selektyvus poveikis fosfodiesterazei yra panašus į sildenafilio, o jo poveikis FDE5 *in vitro* 50 % silpnesnis už sildenafilio. N-desmetilmetabolitas metabolizuojamas toliau, galutinis jo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 4 val. Ligonų, sergančių plautine arterine hipertenzija, N-desmetilmetabolito koncentracija sudaro maždaug 72 % sildenafilio, vartojamo po 20 mg tris kartus per parą (sudaro 36 % sildenafilio farmakologinio poveikio). Kokią įtaką tai turi veiksmingumui, nežinoma.

Eliminacija

Bendras sildenafilio klirensas organizme yra 41 l/val., galutinis pusinės eliminacijos laikas - 3-5 val. Išgerto ar sušvirkšto į veną sildenafilio daugiausia išsiskiria metabolitų pavidalu su išmatomis (maždaug 80 % išgertos dozės), kita dalis – su šlapimu (maždaug 13 % išgertos dozės).

Farmakokinetika atskirų grupių ligonių organizme

Senyvi žmonės

Sveikų senyvų savanorių (65 metų ar vyresnių) organizme sildenafilio klirensas buvo mažesnis, todėl nepakitęs vaistinio preparato ir veikliojo N-desmetilmetabolito koncentracija kraujo plazmoje buvo maždaug 90 % didesnė už sveikų jaunesnių (18-45 metų) savanorių. Dėl skirtingo jungimosi prie kraujo plazmos baltymų, kuris priklauso nuo amžiaus, laisvojo sildenafilio koncentracija kraujyje buvo maždaug 40 % didesnė.

Inkstų nepakankamumas

Savanorių, kuriems buvo lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas – 30-80 ml/min.), organizme vienos išgertos 50 mg sildenafilio dozės farmakokinetika nepakito. Esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), savanorių organizme sildenafilio klirensas sumažėjo, dėl to buvo didesni AUC ir $C_{\max}$ (atitinkamai 100 % ir 88 %), negu tokio pat amžiaus savanorių, kurių inkstų veikla normali. Be to, N-desmetilmetabolito AUC bei $C_{\max}$ (atitinkamai 200 % ir 79 %) sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo atvejais gerokai padidėjo, palyginti su normalia inkstų funkcija.

Kepenų nepakankamumas

Lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze (A ir B klasė pagal *Child-Pugh*) sergančių savanorių organizme sildenafilio klirensas buvo mažesnis, dėl to AUC buvo 85 %, $C_{\max}$ – 47 % didesni negu tokio pat amžiaus savanorių, kurių kepenų veikla normali, organizme. Be to, N-desmetilmetabolito AUC ir $C_{\max}$ asmenų, sergančių kepenų ciroze, organizme buvo statistiškai reikšmingai didesnės (atitinkamai 154 % ir 87 %), palyginti su tų, kurių kepenų funkcija buvo normali. Ir sildenafilio, ir jo

svarbiausio metabolito farmakokinetikos rodmenys aiškiai su *Child-Pugh* klase nesisiejo. Pacientų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, organizme sildenafilio farmakokinetika netirta.

Populiacijos farmakokinetika

Plautine arterine hipertenzija sergančių ligonių, kurie vartojo tiriamąsias 20–80 mg dozes tris kartus per parą, organizme vidutinė pusiausvyrinės apykaitos koncentracija buvo 20–50 % didesnė nei sveikų savanorių. Palyginti su sveikų savanorių, C_{min} buvo dvigubai didesnė. Abu parametrai rodo, kad ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija, organizme klirensas yra mažesnis ir (arba) išgerto sildenafilio biologinis prieinamumas didesnis nei sveikų savanorių.

Vaikų populiacija

Analizuojant sildenafilio farmakokinetikos savybių pacientų organizme klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo vaikai, duomenis, nustatyta, kad kūno svoris yra geras prognostinis rodmuo, pagal kurį galima numatyti vaistinio preparato ekspoziciją vaiko organizme. Nustatyta, kad sildenafilio koncentracijos plazmoje pusinio periodo kitimo ribos yra nuo 4,2 iki 4,4 valandos, kai kūno masė svyruoja nuo 10 kg iki 70 kg, ir nebūna jokių skirtumų, kurie galėtų būti kliniškai reikšmingi. Išgėrus vienkartinę 20 mg sildenafilio dozę, C_{max} pacientų, kurių kūno masė buvo 70 kg, 20 kg ir 10 kg, organizme buvo atitinkamai 49, 104 ir 165 ng/ml. Išgėrus vienkartinę 10 mg sildenafilio dozę, C_{max} pacientų, kurių kūno masė buvo 70 kg, 20 kg ir 10 kg, organizme buvo atitinkamai 24, 53 ir 85 ng/ml. Nustatytas t_{max} buvo maždaug 1 valanda ir beveik nepriklausė nuo kūno masės.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkių jaunikliams, kuriems prieš ir po atsivedimo duota 60 mg/kg sildenafilio, sumažėjo vados skaičius, buvo mažesnis jauniklių svoris pirmąją parą ir daugiau jų neišgyveno ketvirtąją parą, kai ekspozicija buvo maždaug penkiasdešimt kartų didesnė už žmogaus, vartojančio 20 mg tris kartus per parą dozę. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pasireiškė tiksliai tokiu atveju, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo daug didesnė už didžiausią žmogaus organizme, todėl klinikai tokio poveikio reikšmė yra maža.

Nebuvo jokių nepageidaujamų reakcijų, kurios galėtų turėti klinikinės reikšmės gydymui, pasireiškusių gyvūnams esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms, kurių nebuvo pastebėta klinikinių tyrimų metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai geriamajai suspensijai:

Sorbitolis (E420)
Bevandenė citrinų rūgštis,
Sukralozė
Natrio citratas (E331)
Ksantano lipai
Titano dioksidas (E 171)
Natrio benzoatas (E 211)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Vynuogių kvapioji medžiaga:

Maltodekstrinas
Vynuogių sulčių koncentratas
Gumiarabikas

Ananasų sulčių koncentratas
Bevandenė citrinų rūgštis
Natūralios kvapiosios medžiagos

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Paruoštos geriamosios suspensijos tinkamumo laikas 30 parų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Milteliai

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Geriamoji suspensija

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve (2 °C-8 °C). Negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Viename 125 ml gintaro spalvos stiklo buteliuke (su užsukamu polipropileno dangteliu) yra 32,27 g miltelių geriamajai suspensijai.

Paruošus suspensiją, buteliuke yra 112 ml geriamosios suspensijos ir numatyta, kad 90 ml jos bus suvartota dozuojant.

Pakuotėje yra 1 buteliukas.

Kiekvienoje pakuotėje yra dozavimo taurelė iš polipropileno (su pažymėta 30 ml riba), geriamasis dozavimo švirkštas iš polipropileno (3 ml) su DTPE stūmokliu ir MTPE į buteliuką įspaudžiamu adapteriu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

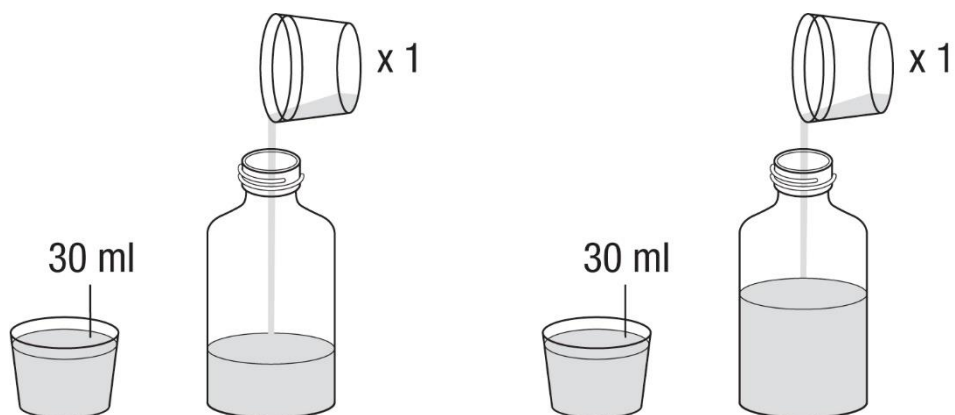
Rekomenduojama, kad prieš išduodamas pacientui, vaistinėkas paruoštą Revatio geriamąją suspensiją.

Paruošimo instrukcijos

Pastaba. Ruošiant suspensiją iš buteliuke esančių miltelių, iš viso reikia įpilti 90 ml (3 x 30 ml) vandens, nepriklausomai nuo to, kokią dozę reikia vartoti.

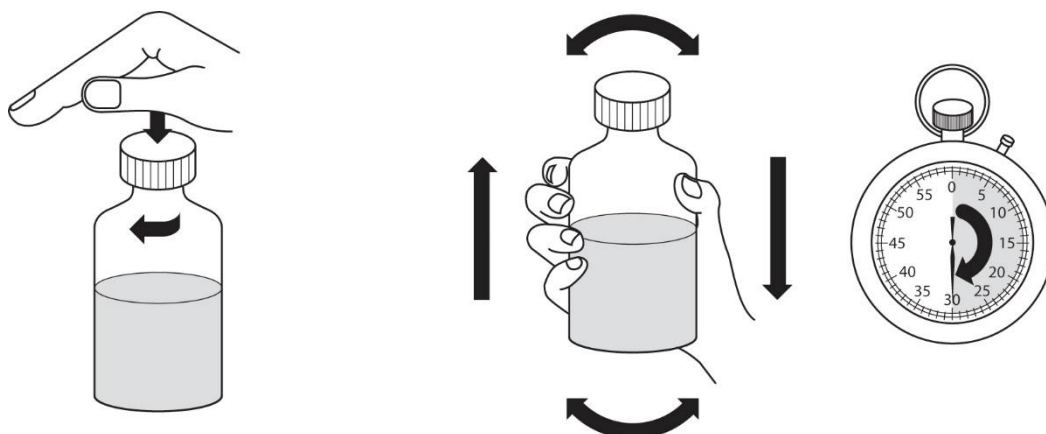
1. Pastuksenkite į buteliuką, kad milteliai atsipalaiduotų.
2. Nuimkite dangtelį.

3. Dozavimo taurelės (esančios kartono dėžutėje) pagalba pamatuokite 30 ml vandens pripildami iki pažymėtos linijos ir vandenį supilkite į buteliuką. Dozavimo taurelės pagalba dar kartą pamatuokite 30 ml vandens ir jį supilkite į buteliuką (1 paveikslėlis).



1 paveikslėlis

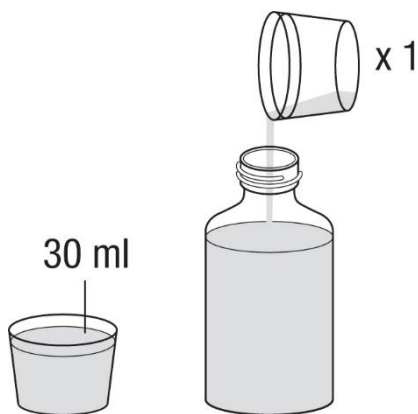
4. Užsukite dangtelį ir buteliuką stipriai pakratykite ne trumpiau kaip 30 sekundžių (2 paveikslėlis).



2 paveikslėlis

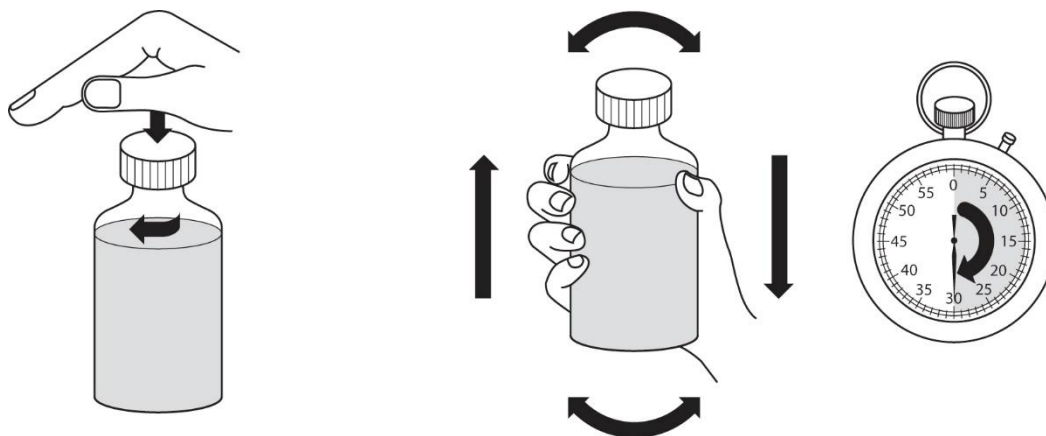
5. Nuimkite dangtelį.

6. Dozavimo taurelės pagalba dar kartą pamatuokite 30 ml vandens ir jį supilkite į buteliuką. Visais atvejais į buteliuką reikia įpilti iš viso 90 ml (3 x 30 ml) vandens, nepriklausomai nuo to, kokią dozę reikia vartoti (3 paveikslėlis).



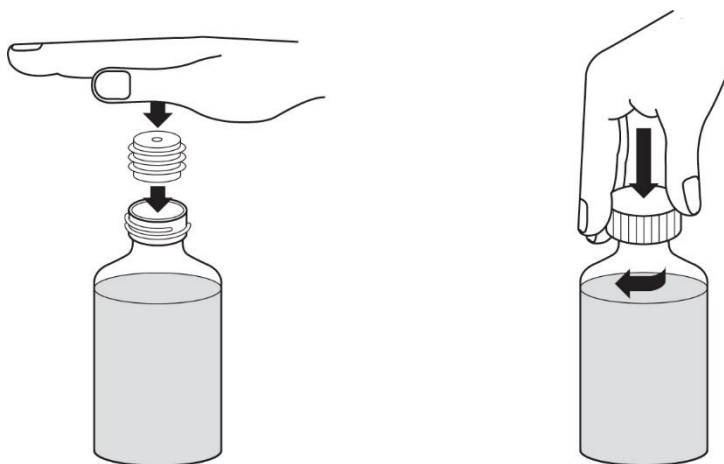
3 paveikslėlis

7. Vėl užsukite dangtelį ir buteliuką stipriai pakratykite ne trumpiau kaip 30 sekundžių (4 paveikslėlis).



4 paveikslėlis

8. Nuimkite dangtelį.
9. Buteliuko adapterį įspauskite į buteliuko kakliuką (kaip parodyta toliau esančiame 5 paveikslėlyje). Adapteris pagamintas taip, kad galėtumėte užpildyti geriamąjį dozavimo švirkštą buteliuke esančiu vaistiniu preparatu. Vėl užsukite dangtelį ant buteliuko.

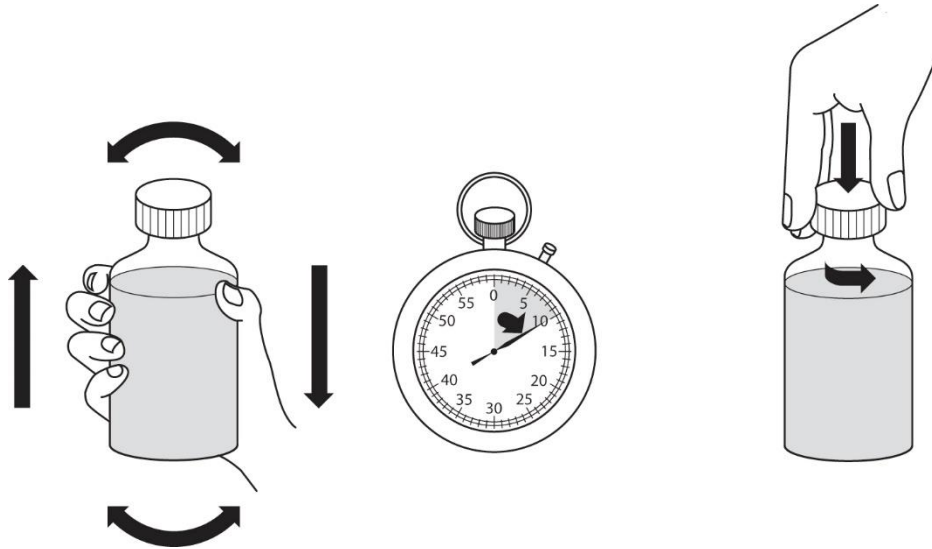


5 paveikslėlis

10. Ištirpinus miltelius, gaunama balta vynuogių aromato geriamoji suspensija. Buteliuko etiketėje užrašykite geriamosios suspensijos paruošimo datą (paruoštos geriamosios suspensijos tinkamumo laikas yra 30 parų nuo ištirpinimo datos). Praėjus šiam laikui, visus nesuvalgtos suspensijos likučius reikia išmesti arba grąžinti vaistininkui.

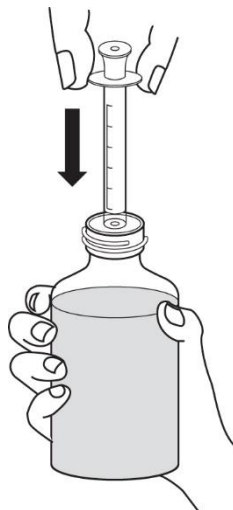
Vartojimo instrukcijos

1. Uždarytą buteliuką su paruošta geriamąja suspensija stipriai pakratykite ne trumpiau kaip 10 sekundžių. Nuimkite dangtelį (6 paveikslėlis).



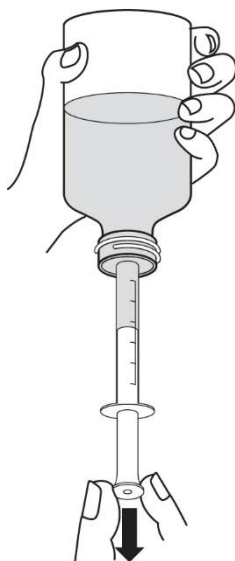
6 paveikslėlis

2. Laikydami buteliuką vertikaliaje padėtyje ant lygaus paviršiaus, įspauskite geriamojo dozavimo švirkšto galiuką į adapterį (7 paveikslėlis).



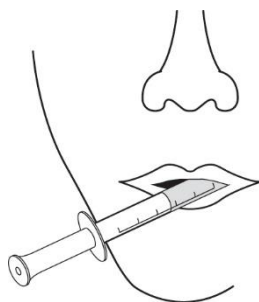
7 paveikslėlis

3. Apverskite buteliuką laikydami geriamąjį dozavimo švirkštą savo vietoje. Lėtai traukite geriamojo dozavimo švirkšto stūmoklį iki pažymėtos linijos, kuri nurodo Jums paskirtą dozę (1 ml atitinka 10 mg dozę, 2 ml atitinka 20 mg dozę). Kad dozė būtų pamatuota tiksliai, stūmoklio viršutinis kraštas turi būti ties atitinkama sužymėto geriamojo švirkšto žyma (8 paveikslėlis).



8 paveikslėlis

4. Jeigu matomi stambūs burbulai, lėtai įstumkite stūmoklį atgal į švirkštą. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus vėl sušvirkštas į buteliuką. Pakartokite 3 veiksmą.
5. Atverskite buteliuką į vertikalią padėtį laikydami geriamąjį dozavimo švirkštą savo vietoje. Geriamąjį dozavimo švirkštą ištraukite iš buteliuko.
6. Geriamojo dozavimo švirkšto galiuką įkiškite į burną. Geriamojo dozavimo švirkšto galiuką nukreipkite į vidinę žando pusę. LĖTAI spauskite geriamojo dozavimo švirkšto stūmoklį. Nesuleiskite vaistinio preparato per greitai. Jeigu vaistinis preparatas skiriamas vaikui, prieš sugirdydami vaistinį preparatą, įsitikinkite, kad vaikas sėdi arba yra laikomas vertikaliajoje padėtyje (9 paveikslėlis).



9 paveikslėlis

7. Vėl užsukite dangtelį ant buteliuko neišimdami adapterio. Geriamąjį dozavimo švirkštą išplaukite, laikydamiesi toliau esančių nurodymų.

Švirkšto valymas ir laikymas

1. Kiekvieną kartą pavartojus vaistinio preparato dozę, švirkštą reikia išplauti. Ištraukite stūmoklį iš švirkšto ir abi dalis išplaukite vandeniu.
2. Abi dalis išdžiovinkite. Stūmoklį vėl įstatykite į švirkštą. Švirkštą laikykite švarioje saugioje vietoje kartu su vaistiniu preparatu.

Paruošus suspensiją, geriamąją suspensiją galima vartoti tik naudojant pakuotėje esantį geriamąjį dozavimo švirkštą. Išsamesnius nurodymus žr. pacientui skirtame pakuotės lapelyje.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/318/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2005 m. spalio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2010 m. rugsėjo 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ / KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revatio 20 mg plėvele dengtos tabletės
sildenafilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg sildenafilio (citrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

90 plėvele dengtų tablečių
90 x 1 plėvele dengtų tablečių
300 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Revatio 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

VIDINĖ PAKUOTĖ / LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revatio 20 mg tabletės
sildenafilis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Upjohn

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revatio 0,8 mg/ml injekcinis tirpalas
sildenafilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 0,8 mg sildenafilio (citrato pavidalo). Kiekviename 20 ml flakone yra 12,5 ml (10 mg sildenafilio [citrato pavidalo]).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra gliukozės ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas 10 mg / 12,5 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/05/318/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Revatio 0,8 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revatio 0,8 mg/ml injekcinis tirpalas
sildenafilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 0,8 mg sildenafilio (citrato pavidalo). Kiekviename 20 ml flakone yra 12,5 ml (10 mg sildenafilio [citrato pavidalo]).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra gliukozės ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas 10 mg / 12,5 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/318/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revatio 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai
sildenafilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Ištirpinus viename buteliuke yra 1,12 g sildenafilio (citrato pavidalo). Paruošus suspensiją, buteliuke yra 112 ml geriamosios suspensijos.
Kiekviename paruoštos suspensijos mililitre yra 10 mg sildenafilio (citrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis (E420) ir natrio benzoatas (E211).
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamajai suspensijai.

1 buteliukas

1 į buteliuką įspaudžiamas adapteris, 1 dozavimo taurelė ir 1 geriamasis dozavimo švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą buteliuką gerai pakratykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Paruošimo instrukcijos:

Pastuksenkite į buteliuką, kad milteliai atsipalaiduotų ir nuimkite dangtelį.

Iš viso įpilkite 90 ml vandens (3 x 30 ml) **tiksliai kaip nurodyta pakuotės lapelyje**. Stipriai pakratykite buteliuką įpylus 60 ml ir įpylus likusius 30 ml vandens. Vėl nuimkite dangtelį, buteliuko adapterį įspauskite į buteliuko kakliuką. Pastaba: tinka vartoti 30 dienų po ištirpinimo.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Milteliai. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Paruoštą suspensiją laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Visus nesuvartotos geriamosios suspensijos likučius reikia išmesti praėjus 30 parų nuo paruošimo datos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/318/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revatio 10 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revatio 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai
sildenafilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Ištirpinus viename buteliuke yra 1,12 g sildenafilio (citrato pavidalo). Paruošus suspensiją, buteliuke yra 112 ml geriamosios suspensijos.

Kiekviename paruoštos suspensijos mililitre yra 10 mg sildenafilio (citrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis (E420) ir natrio benzoatas (E211).
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamajai suspensijai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą buteliuką gerai pakratykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Paruošimo instrukcijos:

Pastuksenkite į buteliuką, kad milteliai atsipalaiduotų ir nuimkite dangtelį.

Iš viso įpilkite 90 ml vandens (3 x 30 ml) **tiksliai kaip nurodyta pakuotės lapelyje**. Stipriai pakratykite buteliuką įpylus 60 ml ir įpylus likusius 30 ml vandens. Vėl nuimkite dangtelį, buteliuko adapterį įspauskite į buteliuko kakliuką. Pastaba: tinka vartoti 30 dienų po ištirpinimo.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Milteliai. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Paruoštą suspensiją laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Visus nesuvartotos geriamosios suspensijos likučius reikia išmesti praėjus 30 parų nuo paruošimo datos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS ARBA REGISTRUOTOJO LOGOTIPAS**

Upjohn

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/318/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revatio 10 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Revatio 20 mg plėvele dengtos tabletės sildenafilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Revatio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Revatio
3. Kaip vartoti Revatio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Revatio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Revatio ir kam jis vartojamas

Revatio sudėtyje yra veikliosios medžiagos sildenafilio, kuris priklauso vaistų, vadinamų 5 tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitoriais, grupei.

Revatio išplečia plaučių kraujagysles ir sumažina kraujospūdį plaučiuose.

Revatio gydomi suaugusieji bei vaikai ir paaugliai nuo 1 iki 17 metų, kuriems diagnozuotas padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse (plautinė arterinė hipertenzija).

2. Kas žinotina prieš vartojant Revatio

Revatio vartoti negalima

- jeigu yra alergija sildenafiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra nitratų arba azoto oksido donorų, pavyzdžiui, amilo nitrato („pokšinio“ preparato). Šie vaistai dažnai vartojami krūtinės skausmui (krūtinės anginos priepuoliams) šalinti. Revatio gali labai sustiprinti jų poveikį. Jeigu vartojote minėtų vaistų, pasakykite gydytojui. Jei abejojate, kreipkitės patarimo į gydytoją arba vaistininką;
- jeigu Jūs vartojate riociguatą. Šiuo vaistu yra gydoma plautinė arterinė hipertenzija (t. y. kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas) ir lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (t. y. kraujo krešulių sukeltas kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas). Įrodyta, kad FDE5 inhibitoriai (pavyzdžiui, Revatio) padidina šio vaisto hipotenzinį poveikį. Jeigu vartojate riociguatą arba abejojate dėl to, pasakykite savo gydytojui;
- jeigu neseniai Jums buvo insultas, širdies priepuolis arba sergate sunkia kepenų liga ar yra labai mažas kraujospūdis (< 90/50 mm Hg);

- jeigu vartojate vaistų grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti, pavyzdžiui: ketokonazolą ar itraconazolą arba vaistų, kurių sudėtyje yra ritonaviro (nuo ŽIV sukeltos ligos);
- jeigu praeityje buvote netekęs regėjimo dėl akies nervo aprūpinimo krauju sutrikimo, kuris vadinamas ne arterito sukelta priekine išemine regos nervo neuropatija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Revatio, jeigu

- ligą sukėlė labiau venų, o ne arterijų užsikimšimas arba susiaurėjimas plaučiuose;
- sergate sunkia širdies liga;
- yra sutrikusi Jūsų kraują išstumiančių širdies kamerų funkcija;
- yra padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse;
- ramybėje yra mažas kraujospūdis;
- netekote daug skysčių (dehidracija). Tai gali pasireikšti gausiai prakaituojant arba geriant per mažai skysčių. Taip gali atsitikti karščiuojant, vemiant arba viduriuojant dėl ligos;
- sergate reta paveldima akių liga (*pigmentiniu retinitu*);
- yra raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas (*pjautuvo pavidalo ląstelių anemija*), kraujo ląstelių vėžys (*leukemija*), kaulų čiulpų vėžys (*dauginė mieloma*), kokia nors varpos liga arba deformacija;
- šiuo metu yra skrandžio opa, kraujo krešėjimo sutrikimas (pvz., hemofilija) arba būna kraujavimų iš nosies;
- vartojate vaistus nuo erekcijos sutrikimo.

Gydant vyrų erekcijos funkcijos sutrikimą (EFS), vartojant FDE5 inhibitorius, įskaitant sildenafilį, buvo pranešta apie tokį šalutinį poveikį regėjimui, kurio dažnis nežinomas: atsiradusį dalinį, staigų, laikiną ar nuolatinį regėjimo vieną ar abiem akimis susilpnėjimą arba apakimą.

Jeigu staiga susilpnėja regėjimas arba apankate, **nutraukite Revatio vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją** (taip pat žr. 4 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie užsitęsusią ir kartais skausmingą erekciją vyrams, po sildenafilio vartojimo. Jeigu erekcija Jums tęsiasi ilgiau nei 4 valandas, **nutraukite Revatio vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją** (taip pat žr. 4 skyrių).

Specialūs nurodymai pacientams, sergantiems inkstų arba kepenų liga

Jeigu yra sutrikusi inkstų arba kepenų veikla, turite pasakyti savo gydytojui, nes gydytojui gali tekti keisti vaisto dozę.

Vaikams

Revatio negalima vartoti jaunesniems kaip 1 metų kūdikiams.

Kiti vaistai ir Revatio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Vaistai, kurių sudėtyje yra nitrato arba azoto oksido donorų, pavyzdžiui: amilo nitrato („pokšinio“ preparato). Šie vaistai dažnai vartojami krūtinės anginos priepuoliams arba krūtinės skausmui šalinti (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Revatio“).
- Pasakykite savo gydytojui ar vaistininkui, jeigu jau vartojate riociguatą.
- Vaistai plautinei hipertenzijai gydyti (pvz.: bozentaną, iloprostą).
- Vaistai, kurių sudėtyje yra jonažolės (vaistažolių preparatai), rifampicino (vartojamo bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti), karbamazepino, fenitoino ar fenobarbitalio (be kitų sutrikimų, vartojamų epilepsijai gydyti).
- Vaistai, kurie mažina kraujo krešėjimą (pvz., varfarinas), nors jokio šalutinio poveikio nepasireiškė.

- Vaistai, kurių sudėtyje yra eritromicino, klaritromicino, telitromicino (šie antibiotikai vartojami kai kurių bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti), sakvinaviro (gydoma ŽIV sukelta liga) ar nefazodono (gydoma depresija), nes gali tekti keisti dozę.
- Alfa adrenoreceptorių blokatoriai (pvz., doksazosinas) padidėjusiam kraujospūdžiui ir priešinės liaukos (prostatos) sutrikimams gydyti, nes šiuos du vaistus vartojant kartu, gali atsirasti kraujospūdžio sumažėjimo simptomų (pvz., galvos svaigimas, svaigulys).
- Vaistai, kurių sudėtyje yra sakubitrilo / valsartano, vartojami širdies nepakankamumui gydyti.

Revatio vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydantis Revatio, negalima gerti greipfrutų sulčių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Revatio negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina.

Revatio negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims, išskyrus moteris, kurios naudoja veiksmingą kontracepcijos metodą.

Į motinos pieną prasiskverbia labai nedidelis Revatio kiekis ir nesitikima, kad tai pakenktų Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Revatio gali sukelti galvos svaigimą ir gali pabloginti regėjimą. Prieš vairuodami ir valdydami mechanizmus, pasitikrinkite, ar vaistas nesukėlė tokio poveikio.

Revatio sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas yra sakęs, kad netoleruojate kai kurių rūšių cukraus, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdamas vartoti šį vaistą.

Revatio sudėtyje yra natrio

Revatio 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio., t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Revatio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė suaugusiems yra po 20 mg tris kartus per parą (kas 6-8 valandas); ją reikia išgerti valgant arba be maisto.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Rekomenduojama dozė vaikams ir paaugliams nuo 1 iki 17 metų yra arba po 10 mg tris kartus per parą vaikams ir paaugliams, kurių kūno masė yra ≤ 20 kg, arba po 20 mg tris kartus per parą vaikams ir paaugliams, kurių kūno masė yra > 20 kg. Dozę reikia išgerti valgant arba be maisto. Didesnių dozių vaikams vartoti negalima. Šį vaistą reikia vartoti tik tokiu atveju, jei skiriama dozė yra 20 mg tris kartus per parą. Pacientams, kurių kūno masė ≤ 20 kg ir tiems jaunesniems pacientams, kurie negali nuryti tablečių, labiau tinkamos gali būti kitos farmacinės formos.

Ką daryti pavartojus per didelę Revatio dozę?

Negalima gerti daugiau vaisto negu skyrė gydytojas.

Jeigu išgėrėte per daug vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Pavartojus per daug Revatio, gali padidėti žinomo šalutinio poveikio pasireiškimo pavojus.

Pamiršus pavartoti Revatio

Jeigu pamiršote išgerti Revatio, padarykite tai, kai tik prisiminsite. Toliau vaistą vartokite taip, kaip paskirta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Revatio

Staiga nutraukus gydymą Revatio, ligos simptomai gali pablogėti. Vartokite Revatio tiek laiko, kiek liepė gydytojas. Iki gydymo Revatio pabaigos likus kelioms dienoms, gydytojas lieps vartoti mažesnę dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis, turite nutraukti Revatio vartojimą ir nedelsdami kreiptis į gydytoją (taip pat žr. 2 skyrių):

- jeigu pasireiškia staigus regėjimo susilpnėjimas arba apakimas (dažnis nežinomas);
- jeigu pasireiškia erekcija, kuri trunka ilgiau kaip 4 valandas. Buvo pranešta, kad sildenafilį vartojantiems vyrams pasireiškė ilgalaikė skausminga erekcija (dažnis nežinomas).

Suaugusiesiems

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis buvo galvos skausmas, veido paraudimas, virškinimo sutrikimas, viduriavimas ir rankų ar kojų skausmas.

Dažnai pasireiškęs (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis: poodinio audinio infekcija, panašūs į gripo simptomai, prienosinių ančių uždegimas, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), skysčių susikaupimas organizme, miego sutrikimas, nerimas, migrena, drebulys, į dilgčiojimą panašus jutimas, deginimo pojūtis, lytėjimo jutimo susilpnėjimas, kraujavimas į akies dugną, poveikis regėjimui, miglotas matymas, padidėjęs akių jautrumas šviesai, poveikis spalvų matymui, akies dirginimas, akių pasruvimas krauju ar akių paraudimas, galvos sukimasis, bronchitas, kraujavimas iš nosies, skystos išskyros iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, skrandžio uždegimas, skrandžio ir žarnyno uždegimas (gastroenteritas), rėmuo, hemorojus, pilvo išsipūtimas, burnos džiūvimas, plaukų slinkimas, odos paraudimas, prakaitavimas naktį, raumenų skausmas, nugaros skausmas, kūno temperatūros padidėjimas.

Nedažnai pasireiškęs (gali pasireikšti 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis: regėjimo aštrumo sumažėjimas, dvejinimasis, nenormalūs pojūčiai akyse, varpos kraujavimas, kraujas spermoje ir/ar šlapime, ir vyrų krūtų padidėjimas.

Be to, nežinomu dažnumu buvo pranešta apie odos išbėrimo, staigaus klausos susilpnėjimo ar prikurtimo ir kraujospūdžio sumažėjimo atvejus (dažnio negalima nustatyti pagal turimus duomenis).

Vaikams ir paaugliams

Dažnai pasireiškęs (galintis paveikti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) sunkus šalutinis poveikis buvo plaučių uždegimas, širdies nepakankamumas, dešiniojo širdies skilvelio nepakankamumas, su širdies veikla susijęs šokas, aukštas kraujospūdis plaučiuose, krūtinės skausmas, apalpimas, kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, skrandžio ir plonosios žarnos virusinis uždegimas, šlapimo takų infekcija ir dantų skylutės.

Nedažnai pasireiškęs (galintis paveikti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) su gydymu susijęs sunkus šalutinis poveikis buvo alerginė reakcija (pvz., odos bėrimas, veido, lūpų ir liežuvio tinimas, gargimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba rijimas), traukuliai, netvarkingas širdies plakimas, klausos pablogėjimas, dusulys, virškinimo trakto uždegimas, gargimas dėl sutrikusio oro patekimo.

Labai dažnai pasireiškęs (galintis paveikti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis buvo galvos skausmas, vėmimas, gerklės infekcija, karščiavimas, viduriavimas, gripas ir kraujavimas iš nosies.

Dažnai pasireiškęs (galintis paveikti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis buvo pykinimas, erekcijos sustiprėjimas, plaučių uždegimas ir sloga.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Revatio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Revatio sudėtis

- Veiklioji medžiaga – sildenafilis. Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg sildenafilio (citrato pavidalo).
- Pagalbinės medžiagos
Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis kalcio vandenilio fosfatas, kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyrių „Revatio sudėtyje yra natrio“), magnio stearatas.
Tabletės plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E 171), laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „Revatio sudėtyje yra laktozės“), glicerolio triacetatas.

Revatio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Revatio - baltos apvalios plėvelės dengtos tabletės. Vienoje tabletės pusėje yra užrašas „VLE“, kitoje - „RVT 20“. Tiekiamos 90 tablečių lizdinių plokštelių pakuotės, 90x1 tablečių perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotės ir 300 tablečių lizdinių plokštelių pakuotės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België /Belgique / Belgien

Mylan EPD bv
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

UPJOHN HELLAS ΕΠΕ
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

UAB Mylan Healthcare
Tel: + 370 52051288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bv
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

BGP Products, Unipessoal Lda.
Tel: +351 214 127 256

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Revatio 0,8 mg/ml injekcinis tirpalas sildenafilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradedant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Revatio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Revatio
3. Kaip vartoti Revatio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Revatio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Revatio ir kam jis vartojamas

Revatio sudėtyje yra veikliosios medžiagos sildenafilio, kuris priklauso vaistų, vadinamų 5 tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitoriais, grupei.

Revatio išplečia plaučių kraujagysles ir sumažina kraujospūdį plaučiuose.

Revatio gydomi suaugę pacientai, kuriems diagnozuotas padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse (plautinė arterinė hipertenzija).

Revatio injekcinis tirpalas vartojamas vietoj geriamojo Revatio pacientams, kurie laikinai negali gerti Revatio tablečių.

2. Kas žinotina prieš vartojant Revatio

Revatio vartoti negalima

- jeigu yra alergija sildenafiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra nitratų arba azoto oksido donorų, pavyzdžiui: amilo nitrato („pokšinio“ preparato). Šie vaistai dažnai vartojami krūtinės skausmui (krūtinės anginos priepuoliams) šalinti. Revatio gali labai sustiprinti jų poveikį. Jeigu vartojote minėtų vaistų, pasakykite gydytojui. Jei abejojate, kreipkitės patarimo į gydytoją arba vaistininką;
- jeigu Jūs vartojate riociguatą. Šiuo vaistu yra gydoma plautinė arterinė hipertenzija (t. y. kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas) ir lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (t. y. kraujo krešulių sukeltas kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas). Įrodyta, kad FDE5 inhibitoriai (pavyzdžiui, Revatio) padidina šio vaisto hipotenzinį poveikį. Jeigu vartojate riociguatą arba abejojate dėl to, pasakykite savo gydytojui;

- jeigu neseniai Jums buvo insultas, širdies priepuolis arba sergate sunkia kepenų liga ar yra labai mažas kraujospūdis (< 90/50 mm Hg);
- jeigu vartojate vaistų grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti, pavyzdžiui: ketokonazolą ar itrakonazolą arba vaistų, kurių sudėtyje yra ritonaviro (nuo ŽIV sukeltos ligos);
- jeigu praeityje buvote netekęs regėjimo dėl akies nervo aprūpinimo krauju sutrikimo, kuris vadinamas ne arterito sukelta priekine išemine regos nervo neuropatija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Revatio, jeigu:

- ligą sukėlė labiau venų, o ne arterijų užsikimšimas arba susiaurėjimas plaučiuose;
- sergate sunkia širdies liga;
- yra sutrikusi Jūsų kraują išstumiančių širdies kamerų funkcija;
- yra padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse;
- ramybėje yra mažas kraujospūdis;
- netekote daug skysčių (dehidracija). Tai gali pasireikšti gausiai prakaituojant arba geriant per mažai skysčių. Taip gali atsitikti karščiuojant, vemiant arba viduriuojant dėl ligos;
- sergate reta paveldima akių liga (*pigmentiniu retinitu*);
- yra raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas (*pjautovo pavidalo ląstelių anemija*), kraujo ląstelių vėžys (*leukemija*), kaulų čiulpų vėžys (*dauginė mieloma*), kokia nors varpos liga arba deformacija;
- šiuo metu yra skrandžio opa, kraujo krešėjimo sutrikimas (pvz., hemofilija) arba būna kraujavimų iš nosies;
- vartojate vaistus nuo erekcijos sutrikimo.

Gydant vyrų erekcijos funkcijos sutrikimą (EFS), vartojant FDE5 inhibitorius, įskaitant sildenafilį, buvo pranešta apie tokį šalutinį poveikį regėjimui, kurio dažnis nežinomas: atsiradusį dalinį, staigų, laikiną ar nuolatinį regėjimo viena ar abiem akimis susilpnėjimą arba apakimą.

Jeigu staiga susilpnėja regėjimas arba apankate, **nutraukite Revatio vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją** (taip pat žr. 4 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie užsitęsusią ir kartais skausmingą erekciją vyrams, po sildenafilio vartojimo. Jeigu erekcija Jums tęsiasi ilgiau nei 4 valandas, **nutraukite Revatio vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją** (taip pat žr. 4 skyrių).

Specialūs nurodymai pacientams, sergantiems inkstų arba kepenų liga

Jeigu yra sutrikusi inkstų arba kepenų veikla, turite pasakyti savo gydytojui, nes gydytojui gali tekti keisti vaisto dozę.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Revatio vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Revatio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Vaistai, kurių sudėtyje yra nitratų arba azoto oksido donorų, pavyzdžiui: amilo nitrato („pokšinio“ preparato). Šie vaistai dažnai vartojami krūtinės anginos priepuoliams arba krūtinės skausmui šalinti (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Revatio“).
- Pasakykite savo gydytojui ar vaistininkui, jeigu jau vartojate riociguatą.
- Vaistai plautinei hipertenzijai gydyti (pvz.: bozentanai, iloprostas).
- Vaistai, kurių sudėtyje yra jonažolės (vaistažolių preparatai), rifampicino (vartojamo bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti), karbamazepino, fenitoino ar fenobarbitalio (be kitų sutrikimų, vartojamų epilepsijai gydyti).

- Vaistai, kurie slopina kraujo krešėjimą (pvz., varfarinas), nors jokio šalutinio poveikio nepasireiškė.
- Vaistai, kurių sudėtyje yra eritromicino, klaritromicino, telitromicino (šie antibiotikai vartojami kai kurių bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti), sakvinaviro (gydoma ŽIV sukelta liga) ar nefazodono (gydoma depresija), nes gali tekti keisti dozę.
- Alfa adrenoreceptorių blokatoriai (pvz., doksazosinas) padidėjusiam kraujospūdžiui arba priešinės liaukos (prostatos) sutrikimams gydyti, nes šiuos du vaistus vartojant kartu, gali atsirasti kraujospūdžio sumažėjimo simptomų (pvz., galvos svaigimas, svaigulys).
- Vaistai, kurių sudėtyje yra sakubitrilo / valsartano, vartojami širdies nepakankamumui gydyti.

Revatio vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydantis Revatio, negalima gerti greipfrutų sulčių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Revatio negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina.

Revatio negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims, išskyrus moteris, kurios naudoja veiksmingą kontracepcijos metodą.

Į motinos pieną prasiskverbia labai nedidelis Revatio kiekis ir nesitikima, kad tai pakenktų Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Revatio gali sukelti galvos svaigimą ir gali pabloginti regėjimą. Prieš vairuodami ir valdydami mechanizmus, pasitikrinkite, ar vaistas nesukėlė tokio poveikio.

3. Kaip vartoti Revatio

Revatio švirkščiamas į veną ir tai visada atliks gydytojas arba slaugytoja. Gydytojas nustatys gydymo trukmę ir kiek Revatio injekcijų į veną reikės kiekvieną dieną bei stebės Jūsų organizmo atsaką į gydymą ir Jūsų būklę. Įprasta dozė yra 10 mg (atitinka 12,5 ml) tris kartus per parą.

Revatio į veną bus švirkščiamas vietoj Revatio tablečių.

Ką daryti pavartojus per didelę Revatio dozę?

Jeigu įtariate, kad buvo sušvirkšta per daug Revatio, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Pavartojus per daug Revatio, gali padidėti žinomo šalutinio poveikio pasireiškimo pavojus.

Pamiršus pavartoti Revatio

Šis vaistas bus švirkščiamas atidžiai prižiūrint medicinos personalui, taigi tikimybė, kad dozė bus praleista, menka. Vis dėlto jeigu galvojate, kad dozė buvo pamiršta, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Revatio

Staiga nutraukus gydymą Revatio, ligos simptomai gali pablogėti. Iki gydymo Revatio pabaigos likus kelioms dienoms, gydytojas lieps vartoti mažesnę dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis, turite nutraukti Revatio vartojimą ir nedelsdami kreiptis į gydytoją (taip pat žr. 2 skyrių):

- jeigu pasireiškia staigus regėjimo susilpnėjimas arba apakimas (dažnis nežinomas);
- jeigu pasireiškia erekcija, kuri trunka ilgiau kaip 4 valandas. Buvo pranešta, kad sildenafilį vartojantiems vyrams pasireiškė ilgalaikė skausminga erekcija (dažnis nežinomas).

Suaugusiesiems

Klinikinio tyrimo su į veną vartojamu Revatio metu pasireiškė panašus šalutinis poveikis, kaip ir klinikinių tyrimų su Revatio tabletėmis duomenimis. Šalutinis poveikis, kuris klinikinių tyrimų metu pasireiškė dažnai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių), buvo veido paraudimas, galvos skausmas, kraujospūdžio sumažėjimas ir pykinimas. Šalutinis poveikis, kuris klinikinių tyrimų metu pasireiškė dažnai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, kurie serga plautine arterine hipertenzija, buvo veido paraudimas ir pykinimas.

Klinikinių Revatio tablečių tyrimų metu labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis buvo galvos skausmas, veido paraudimas, virškinimo sutrikimas, viduriavimas ir rankų ar kojų skausmas.

Vartojant Revatio tabletes dažnai pasireiškęs (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis: poodinio audinio infekcija, panašūs į gripo simptomai, prienosinių ančių uždegimas, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), skysčių susikaupimas organizme, miego sutrikimas, nerimas, migrena, drebulys, į dilgčiojimą panašus jutimas, deginimo pojūtis, lytėjimo jutimo susilpnėjimas, kraujavimas į akies dugną, poveikis regėjimui, miglotas matymas, padidėjęs akių jautrumas šviesai, poveikis spalvų matymui, akių dirginimas, akių pasruvimas krauju ar akių paraudimas, galvos sukimasis, bronchitas, kraujavimas iš nosies, skystos išskyros iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, skrandžio uždegimas, skrandžio ir žarnyno uždegimas (gastroenteritas), rėmuo, hemorojus, pilvo išsipūtimas, burnos džiūvimas, plaukų slinkimas, odos paraudimas, prakaitavimas naktį, raumenų skausmas, nugaros skausmas, kūno temperatūros padidėjimas.

Nedažnai pasireiškęs (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis buvo: regėjimo aštrumo sumažėjimas, dvejinimasis, nenormalūs pojūčiai akyse, varpos kraujavimas, kraujas spermoje ir/ar šlapime, ir vyrų krūtų padidėjimas.

Be to, nežinomu dažnumu buvo pranešta apie odos išbėrimo ir staigaus klausos susilpnėjimo ar prikurtimo bei kraujospūdžio sumažėjimo atvejus (dažnio negalima nustatyti pagal turimus duomenis).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Revatio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Revatio specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Revatio sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra sildenafilis. Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 0,8 mg sildenafilio (citrato pavidalo). Kiekviename 20 ml flakone yra 10 mg sildenafilio (citrato pavidalo).
- Pagalbinės medžiagos yra gliukozė ir injekcinis vanduo.

Revatio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kiekvienoje Revatio injekcinio tirpalo pakuotėje yra vienas 20 ml skaidraus stiklo flakonas, kuris uždarytas chlorobutilo kamščiu ir aliuminio plomba.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België /Belgique / Belgien

Mylan EPD bv

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

UAB Mylan Healthcare

Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bv

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatrix AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

UPJOHN HELLAS ΕΠΕ

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatrix Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

BGP Products, Unipessoal Lda.
Tel: +351 214 127 256

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Revatio 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai sildenafilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Revatio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Revatio
3. Kaip vartoti Revatio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Revatio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Revatio ir kam jis vartojamas

Revatio sudėtyje yra veikliosios medžiagos sildenafilio, kuris priklauso vaistų, vadinamų 5 tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitoriais, grupei.

Revatio išplečia plaučių kraujagysles ir sumažina kraujospūdį plaučiuose.

Revatio gydomi suaugusieji bei vaikai ir paaugliai nuo 1 iki 17 metų, kuriems diagnozuotas padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse (plautinė arterinė hipertenzija).

2. Kas žinotina prieš vartojant Revatio

Revatio vartoti negalima

- jeigu yra alergija sildenafiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra nitratų arba azoto oksido donorų, pavyzdžiui: amilo nitrato („pokšninčio“ preparato). Šie vaistai dažnai vartojami krūtinės skausmui (krūtinės anginos priepuoliams) šalinti. Revatio gali labai sustiprinti jų poveikį. Jeigu vartojote šių vaistų, pasakykite gydytojui. Jei abejojate, kreipkitės patarimo į gydytoją arba vaistininką;
- jeigu Jūs vartojate riociguatą. Šiuo vaistu yra gydoma plautinė arterinė hipertenzija (t. y. kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas) ir lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (t. y. kraujo krešulių sukeltas kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas). Įrodyta, kad FDE5 inhibitoriai (pavyzdžiui, Revatio) padidina šio vaisto hipotenzinį poveikį. Jeigu vartojate riociguatą arba abejojate dėl to, pasakykite savo gydytojui;
- jeigu neseniai Jums buvo insultas, širdies priepuolis arba sergate sunkia kepenų liga ar yra labai mažas kraujospūdis (< 90/50 mm Hg);

- jeigu vartojate vaistų grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti, pavyzdžiui: ketokonazolą ar itraconazolą arba vaistų, kurių sudėtyje yra ritonaviro (nuo ŽIV sukeltos ligos);
- jeigu praeityje buvote netekęs regėjimo dėl akies nervo aprūpinimo kraujų sutrikimo, kuris vadinamas ne arterito sukelta priekine išemine regos nervo neuropatija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju, prieš pradėdami vartoti Revatio, jeigu

- ligą sukėlė labiau venų, o ne arterijų užsikimšimas arba susiaurėjimas plaučiuose;
- sergate sunkia širdies liga;
- yra sutrikusi Jūsų kraują išstumiančių širdies kamerų funkcija;
- yra padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse;
- ramybėje yra mažas kraujospūdis;
- netekote daug skysčių (dehidracija). Tai gali pasireikšti gausiai prakaituojant arba geriant per mažai skysčių. Taip gali atsitikti karščiuojant, vemiant arba viduriuojant dėl ligos;
- sergate reta paveldima akių liga (*pigmentiniu retinitu*);
- yra raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas (*pjautuvo pavidalo ląstelių anemija*), kraujo ląstelių vėžys (*leukemija*), kaulų čiulpų vėžys (*dauginė mieloma*), kokia nors varpos liga ar deformacija;
- šiuo metu yra skrandžio opa, kraujo krešėjimo sutrikimas (pvz., hemofilija) arba būna kraujavimų iš nosies;
- vartojate vaistus nuo erekcijos sutrikimo.

Gydant vyrų erekcijos funkcijos sutrikimą (EFS), vartojant FDE5 inhibitorius, įskaitant sildenafilį, buvo pranešta apie tokį šalutinį poveikį regėjimui, kurio dažnis nežinomas: atsiradusį dalinį, staigų, laikiną ar nuolatinį regėjimo vieną ar abiem akimis susilpnėjimą arba apakimą.

Jeigu staiga susilpnėja regėjimas arba apankate, **nutraukite Revatio vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją** (taip pat žr. 4 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie užsitęsusią ir kartais skausmingą erekciją vyrams, po sildenafilio vartojimo. Jeigu erekcija Jums tęsiasi ilgiau nei 4 valandas, **nutraukite Revatio vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją** (taip pat žr. 4 skyrių).

Specialūs nurodymai pacientams, sergantiems inkstų arba kepenų liga

Jeigu yra sutrikusi inkstų arba kepenų veikla, turite pasakyti savo gydytojui, nes gydytojui gali tekti keisti vaisto dozę.

Vaikams

Revatio negalima vartoti jaunesniems kaip 1 metų kūdikiams.

Kiti vaistai ir Revatio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Vaistai, kurių sudėtyje yra nitratų arba azoto oksido donorų, pavyzdžiui: amilo nitrato („pokšinio“ preparato). Šie vaistai dažnai vartojami krūtinės anginos priepuoliams arba krūtinės skausmui šalinti (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Revatio“).
- Pasakykite savo gydytojui ar vaistininkui, jeigu jau vartojate riociguatą.
- Vaistai plautinei hipertenzijai gydyti (pvz.: bozentanas, iloprostas).
- Vaistai, kurių sudėtyje yra jonažolės (vaistažolių preparatai), rifampicino (vartojamo bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti), karbamazepino, fenitoino ir fenobarbitalio (be kitų sutrikimų, vartojamų epilepsijai gydyti).
- Vaistai, kurie mažina kraujo krešėjimą (pvz., varfarinas), nors jokio šalutinio poveikio nepasireiškė.
- Vaistai, kurių sudėtyje yra eritromicino, klaritromicino, telitromicino (šie antibiotikai vartojami kai kurių bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti), sakvinaviro (gydoma ŽIV sukelta liga) ar nefazodono (gydoma depresija), nes gali tekti keisti dozę.

- Alfa adrenoreceptorių blokatoriai (pvz., doksazosinas) padidėjusiam kraujospūdžiui ir priešinės liaukos (prostatos) sutrikimams gydyti, nes šiuos du vaistus vartojant kartu, gali atsirasti kraujospūdžio sumažėjimo simptomų (pvz.: galvos svaigimas, svaigulys).
- Vaistai, kurių sudėtyje yra sakubitrilo / valsartano, vartojami širdies nepakankamumui gydyti.

Revatio vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydantis Revatio, negalima gerti greipfrutų sulčių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Revatio negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina.

Revatio negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims, išskyrus moteris, kurios naudoja veiksmingą kontracepcijos metodą.

Į motinos pieną prasiskverbia labai nedidelis Revatio kiekis ir nesitikima, kad tai pakenktų Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Revatio gali sukelti galvos svaigimą ir gali pabloginti regėjimą. Prieš vairuodami ir valdydami mechanizmus, pasitirinkite, ar vaistas nesukėlė tokio poveikio.

Revatio sudėtyje yra sorbitolio

Revatio 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 250 mg sorbitolio.

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs (ar Jūsų vaikas) netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto (ar prieš duodami jo Jūsų vaikui), pasakykite gydytojui.

Revatio sudėtyje yra natrio benzoato

Revatio 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 1 mg natrio benzoato. Natrio benzoatas gali padidinti medžiagos, vadinamos bilirubinu, koncentraciją. Didelė bilirubino koncentracija naujagimiams (iki 4 savaičių) gali sukelti geltą (odos ir akių pageltimą) ir taip pat gali išsivystyti galvos smegenų pažaida (encefalopatija).

Revatio sudėtyje yra natrio

Revatio 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Revatio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė suaugusiems yra po 20 mg tris kartus per parą (kas 6-8 valandas). Dozę reikia išgerti valgant arba be maisto.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Rekomenduojama dozė vaikams ir paaugliams nuo 1 iki 17 metų yra arba po 10 mg (1 ml geriamosios suspensijos) tris kartus per parą vaikams ir paaugliams, kurių kūno masė yra 20 kg ar mažesnė, arba po 20 mg (2 ml suspensijos) tris kartus per parą vaikams ir paaugliams, kurių kūno masė yra didesnė kaip 20 kg. Dozę reikia išgerti valgant arba be maisto. Didesnių dozių vaikams vartoti negalima.

Prieš vartojimą geriamąją suspensiją reikia stipriai pakratyti ne mažiau kaip 10 sekundžių.

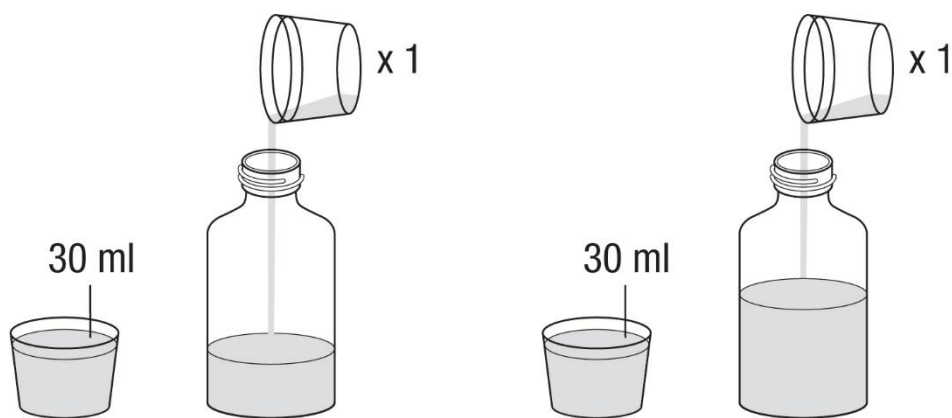
Geriamosios suspensijos paruošimo instrukcijos

Rekomenduojama, kad prieš išduodamas Jums, geriamąją suspensiją paruoštų vaistininkas.

Paruošta geriamoji suspensija yra skystis. Jeigu milteliai nepraskiesti, turite paruošti geriamąją suspensiją laikydamiesi toliau esančių nurodymų.

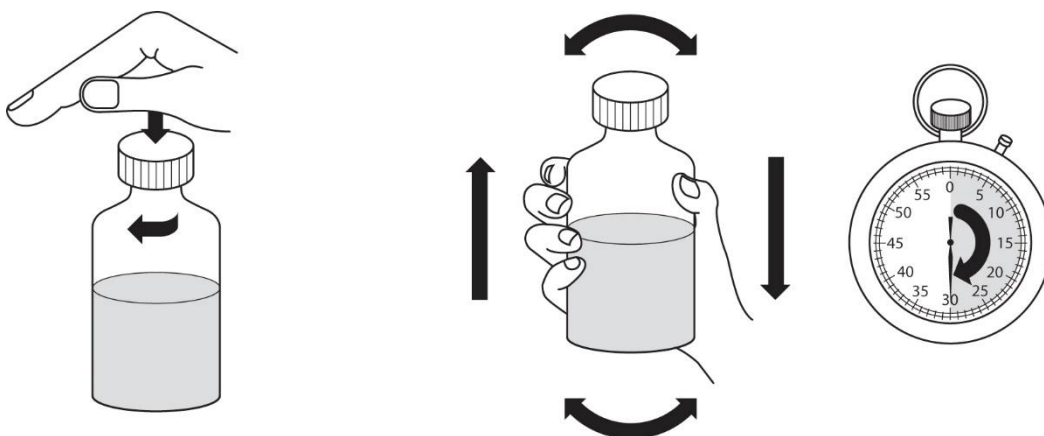
Pastaba. Ruošiant suspensiją iš buteliuke esančių miltelių, iš viso reikia įpilti 90 ml (3 x 30 ml) vandens, nepriklausomai nuo to, kokią dozę turite vartoti.

1. Pastuksenkite į buteliuką, kad milteliai atsipalaiduotų.
2. Nuimkite dangtelį.
3. Dozavimo taurelės (esančios kartono dėžutėje) pagalba pamatuokite 30 ml vandens pripildami iki pažymėtos linijos ir vandenį supilkite į buteliuką. Dozavimo taurelės pagalba dar kartą pamatuokite 30 ml vandens ir jį supilkite į buteliuką (1 paveikslėlis).



1 paveikslėlis

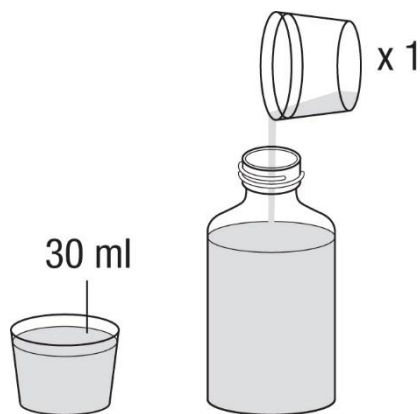
4. Užsukite dangtelį ir buteliuką stipriai pakratykite ne trumpiau kaip 30 sekundžių (2 paveikslėlis).



2 paveikslėlis

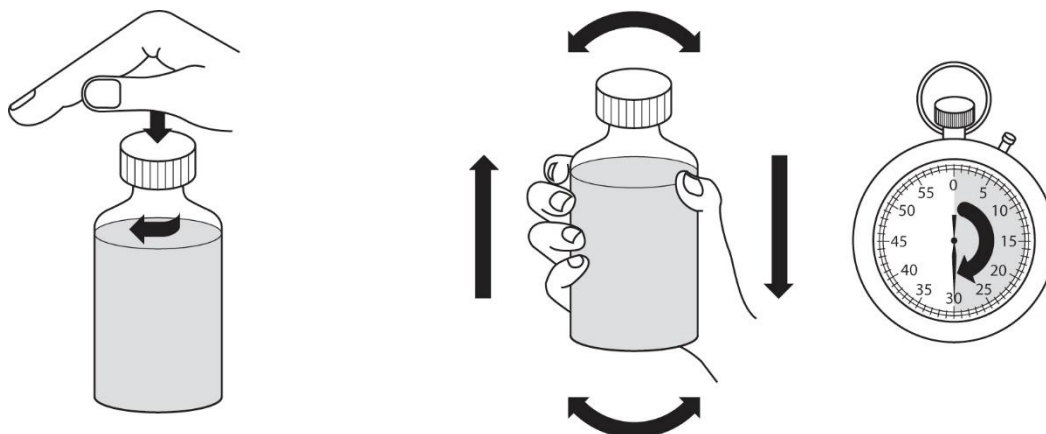
5. Nuimkite dangtelį.

6. Dozavimo taurelės pagalba dar kartą pamatuokite 30 ml vandens ir jį supilkite į buteliuką. Visais atvejais į buteliuką reikia įpilti iš viso 90 ml (3 x 30 ml) vandens, nepriklausomai nuo to, kokią dozę reikia vartoti (3 paveikslėlis).



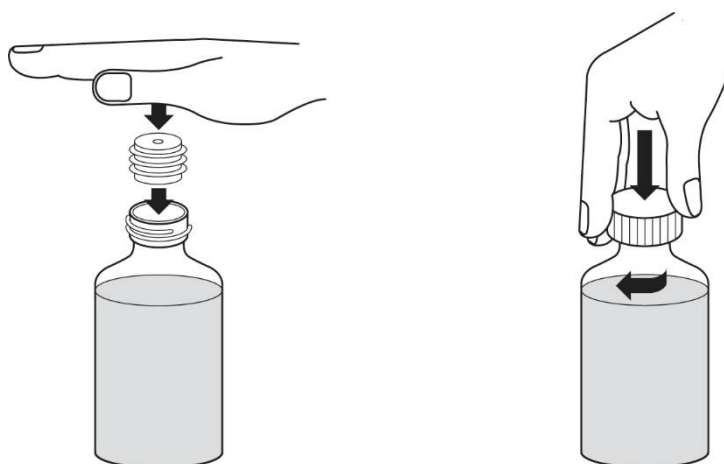
3 paveikslėlis

7. Vėl užsukite dangtelį ir buteliuką stipriai pakratykite ne trumpiau kaip 30 sekundžių (4 paveikslėlis).



4 paveikslėlis

8. Nuimkite dangtelį.
9. Buteliuko adapterį įspauskite į buteliuko kakliuką (kaip parodyta toliau esančiame 5 paveikslėlyje). Adapteris pagamintas taip, kad galėtumėte užpildyti geriamąjį dozavimo švirkštą buteliuke esančiu vaistu. Vėl užsukite dangtelį ant buteliuko.



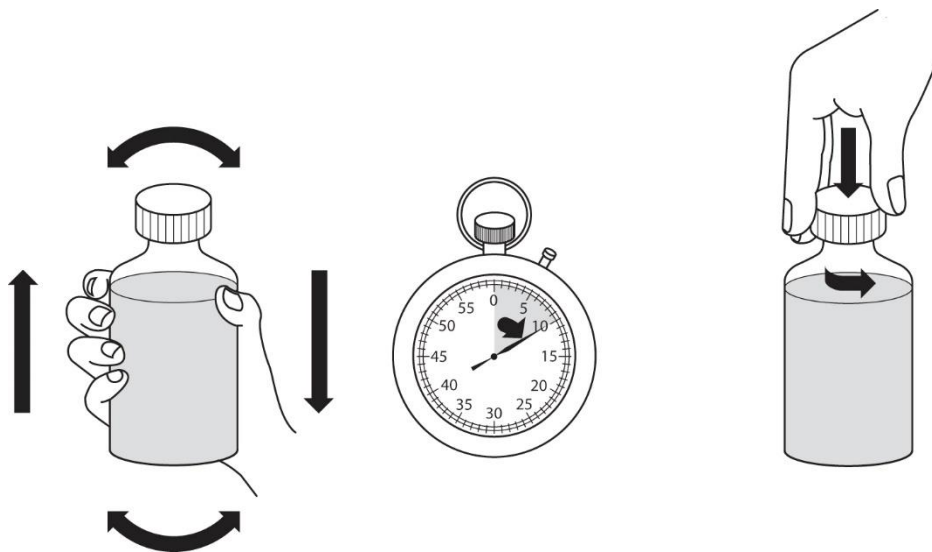
5 paveikslėlis

10. Buteliuko etiketėje užrašykite paruoštos geriamosios suspensijos tinkamumo datą (paruoštos geriamosios suspensijos tinkamumo laikas yra 30 parų nuo paruošimo datos). Po šios datos visus nesuvalytos geriamosios suspensijos likučius reikia išmesti arba grąžinti vaistininkui.

Vartojimo instrukcijos

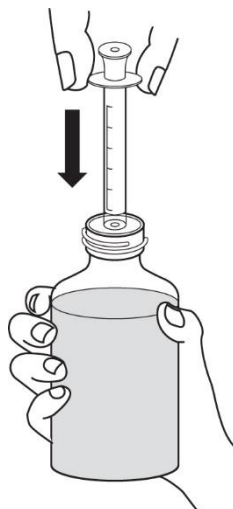
Vaistininkas visada nurodys, kaip naudojant pakuotėje esantį geriamąjį dozavimo švirkštą, pamatuoti vaisto dozę. Paruoštą geriamąją suspensiją reikia vartoti naudojant tik pakuotėje esantį geriamąjį dozavimo per burną švirkštą. Prieš vartojant geriamąją suspensiją perskaitykite toliau esančias instrukcijas.

1. Prieš vartojimą uždarytą buteliuką su paruošta geriamąja suspensija stipriai pakratykite ne trumpiau kaip 10 sekundžių. Nuimkite dangtelį (6 paveikslėlis).



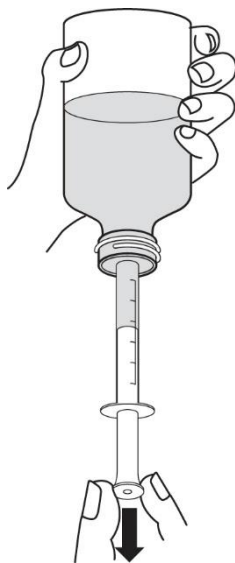
6 paveikslėlis

2. Laikydami buteliuką vertikaliaje padėtyje ant lygaus paviršiaus, išpauskite geriamojo dozavimo švirkšto galiuką į adapterį (7 paveikslėlis).



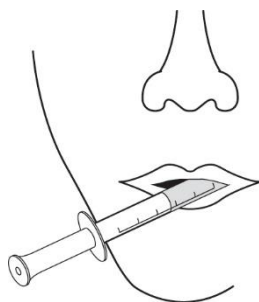
7 paveikslėlis

3. Apverskite buteliuką laikydami geriamąjį dozavimo švirkštą savo vietoje. Lėtai traukdami geriamojo dozavimo švirkšto stūmoklį iki žymos, kuri nurodo Jums paskirtą dozę (1 ml atitinka 10 mg dozę, 2 ml atitinka 20 mg dozę). Kad dozė būtų pamatuota tiksliai, stūmoklio viršutinis kraštas turi būti ties atitinkama sužymėto geriamojo dozavimo švirkšto žyma (8 paveikslėlis).



8 paveikslėlis

4. Jeigu matomi stambūs burbulai, lėtai įstumkite stūmoklį atgal į švirkštą. Tokiu būdu vaistas bus vėl sušvirkštas į buteliuką. Pakartokite 3 veiksmą.
5. Atverskite buteliuką į vertikalią padėtį laikydami geriamąjį dozavimo švirkštą savo vietoje. Geriamąjį dozavimo švirkštą ištraukite iš buteliuko.
6. Geriamojo dozavimo švirkšto galiuką įkiškite į burną. Geriamojo dozavimo švirkšto galiuką nukreipkite į vidinę žando pusę. LĖTAI spauskite geriamojo dozavimo švirkšto stūmoklį. Nesuleiskite vaisto per greitai. Jeigu vaistas skiriamas vaikui, prieš sugirdydami vaistą, įsitikinkite, kad vaikas sėdi arba yra laikomas vertikaliaje padėtyje (9 paveikslėlis).



9 paveikslėlis

7. Vėl užsukite dangtelį ant buteliuko neišimdami adapterio. Geriamąjį dozavimo švirkštą išplaukite, laikydamiesi toliau esančių nurodymų.

Švirkšto valymas ir laikymas

1. Kiekvieną kartą pavartojus dozę, švirkštą reikia išplauti. Ištraukite stūmoklį iš švirkšto ir abi dalis išplaukite vandeniu.
2. Abi dalis išdžiovinkite. Stūmoklį vėl įstatykite į švirkštą. Švirkštą laikykite švarioje saugioje vietoje kartu su vaistu.

Ką daryti pavartojus per didelę Revatio dozę?

Negalima gerti daugiau vaisto negu skyrė gydytojas.

Jeigu išgėrėte per daug vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Pavartojus per daug Revatio, gali padidėti žinomo šalutinio poveikio rizika.

Pamiršus pavartoti Revatio

Jeigu pamiršote išgerti Revatio, išgerkite vaisto dozę, kai tik prisiminsite. Toliau vaistą vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Revatio

Staigiai nutraukus gydymą Revatio, ligos simptomai gali pasunkėti. Nenutraukite Revatio vartojimo, kol nenurodė gydytojas. Likus kelioms dienoms iki gydymo pabaigos, gydytojas gali nurodyti sumažinti dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis, turite nutraukti Revatio vartojimą ir nedelsdami kreiptis į gydytoją (taip pat žr. 2 skyrių):

- jeigu pasireiškia staigus regėjimo susilpnėjimas arba apakimas (dažnis nežinomas);
- jeigu pasireiškia erekcija, kuri trunka ilgiau kaip 4 valandas. Buvo pranešta, kad sildenafilį vartojantiems vyrams pasireiškė ilgalaikė skausminga erekcija (dažnis nežinomas).

Suaugusiesiems

Šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta labai dažnai (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių), yra galvos skausmas, veido paraudimas, nevirškinimas, viduriavimas ir rankų ar kojų skausmas.

Šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta dažnai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių), yra: poodinio audinio infekcinė liga, į gripą panašūs simptomai, prienosinių ančių uždegimas, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), skysčių susikaupimas organizme, miego sutrikimas, nerimas, migrena, drebulys, į dilgčiojimą ir dygsėjimą panašus jutimas, deginimo pojūtis, lytėjimo jutimo susilpnėjimas, kraujavimas į akies dugną, poveikis regėjimui, miglotas matymas ir akių jautrumo šviesai padidėjimas, poveikis spalvų matymui, akies dirginimas, akių pasruvimas krauju ar akių paraudimas, galvos sukimasis, bronchų uždegimas (bronchitas), kraujavimas iš nosies, skystos išskyros iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, skrandžio uždegimas, skrandžio ir žarnyno uždegimas (gastroenteritas), rėmuo, hemorojus, pilvo išsipūtimas, burnos džiūvimas, plaukų slinkimas, odos paraudimas, prakaitavimas naktį, raumenų skausmai, nugaros skausmas, kūno temperatūros padidėjimas.

Šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta nedažnai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių), yra: regėjimo aštrumo sumažėjimas, dvejinimasis, nenormalūs pojūčiai akyse, varpos kraujavimas, kraujas spermoje ir/ar šlapime, ir vyrų krūtų padidėjimas.

Be to, nežinomu dažnumu buvo pranešta apie odos išbėrimo, staigaus klausos susilpnėjimo ar prikurtimo ir kraujospūdžio sumažėjimo atvejus (dažnio negalima nustatyti pagal turimus duomenis).

Vaikams ir paaugliams

Dažnai pasireiškęs (galintis paveikti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) sunkus šalutinis poveikis buvo plaučių uždegimas, širdies nepakankamumas, dešiniojo širdies skilvelio nepakankamumas, su širdies veikla susijęs šokas, aukštas kraujospūdis plaučiuose, krūtinės skausmas, apalpinimas, kvėpavimo takų

infekcija, bronchitas, skrandžio ir plonosios žarnos virusinis uždegimas, šlapimo takų infekcija ir dantų skylutės.

Nedažnai pasireiškęs (galintis paveikti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) su gydymu susijęs sunkus šalutinis poveikis buvo alerginė reakcija (pvz., odos bėrimas, veido, lūpų ir liežuvio tinimas, gargimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba rijimas), traukuliai, netvarkingas širdies plakimas, klausos pablogėjimas, dusulys, virškinimo trakto uždegimas, gargimas dėl sutrikusio oro patekimo.

Šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta labai dažnai (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių), buvo galvos skausmas, vėmimas, gerklės infekcija, karščiavimas, viduriavimas, gripas ir kraujavimas iš nosies.

Šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta dažnai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių), buvo pykinimas, erekcijos sustiprėjimas, plaučių uždegimas ir sloga.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Revatio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Milteliai

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Paruošta geriamoji suspensija

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve (2 °C -8 °C). Negalima užšaldyti.

Visus geriamosios suspensijos likučius reikia išmesti praėjus 30 parų po paruošimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Revatio sudėtis

Veiklioji medžiaga – sildenafilis (sildenafilio citrato pavidalo).

Paruošus suspensiją, kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 10 mg sildenafilio (citrato pavidalo).

Viename paruoštos geriamosios suspensijos buteliuke (112 ml) yra 1,12 g sildenafilio (citrato pavidalo).

Pagalbinės medžiagos yra: milteliai geriamajai suspensijai: sorbitolis (E420) (žr. 2 skyrių „Revatio sudėtyje yra sorbitolio“), bevandenė citrinų rūgštis, sukralozė, natrio citratas (E331) (žr. 2 skyrių „Revatio sudėtyje yra natrio“), ksantano lipai, titano dioksidas (E 171), natrio benzoatas (E 211) (žr. 2 skyrių „Revatio sudėtyje yra natrio benzoato“ ir „Revatio sudėtyje yra natrio“), bevandenis koloidinis silicio dioksidas; vynuogių kvapioji medžiaga: maltodekstrinas, vynuogių sulčių koncentratas, gumiarabikas, ananasų sulčių koncentratas, bevandenė citrinų rūgštis, natūralios kvapiosios medžiagos.

Revatio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami balti arba beveik balti Revatio milteliai geriamajai suspensijai, kuriuos praskiedus vandeniu, paruošiama balta vynuogių aromato geriamoji suspensija.

Viename 125 ml gintaro spalvos stiklo buteliuke (su užsukamu polipropileno dangteliu) yra 32,27 g miltelių geriamajai suspensijai.

Paruošus suspensiją, buteliuke yra 112 ml geriamosios suspensijos ir numatyta, kad 90 ml jos bus suvartota dozuojant.

Pakuotėje yra 1 buteliukas.

Be to, kiekvienoje pakuotėje yra dozavimo taurelė iš polipropileno (su pažymėta 30 ml riba), geriamasis dozavimo švirkštas iš polipropileno (3 ml) su DTPE stūmokliu ir MTPE į buteliuką įspaudžiamu adapteriu.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België /Belgique / Belgien

Mylan EPD bv

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

UAB Mylan Healthcare

Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bv

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD 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

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

UPJOHN HELLAS ΕΠΕ

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

BGP Products, Unipessoal Lda.
Tel: +351 214 127 256

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.