|  |
| --- |
| Šis dokuments ir apstiprināta Revatio zāļu informācija, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu informāciju (EMEA/H/C/000638/N/0112).  Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revatio |

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Revatio 20 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg sildenafila (sildenafil) (citrāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur arī 0,7 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes, uz vienas puses uzraksts “VLE”, uz otras − “RVT 20”.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Pieaugušie

II un III funkcionālās klases (PVO) pulmonālas arteriālas hipertensijas pieaugušu pacientu ārstēšanai, lai uzlabotu slodzes kapacitāti. Efektivitāte pierādīta pacientiem ar primāru pulmonālu hipertensiju un pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar saistaudu slimību.

Pediatriskā populācija

Pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem. Ir pierādīta efektivitāte attiecībā uz uzlabotu slodzes toleranci vai plaušu hemodinamiku pacientiem ar primāru plaušu hipertensiju un plaušu hipertensiju, kas saistīta ar iedzimtu sirds slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšanu jāuzsāk un jākontrolē ārstam, kuram ir pieredze pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanā. Ja, neskatoties uz Revatio lietošanu, klīniskais stāvoklis pasliktinās, tad jāapsver alternatīvas terapijas iespējas.

Devas

*Pieaugušajiem*

Ieteicamā deva ir 20 mg trīs reizes dienā (*ter in die*; TID). Ja pacients ir aizmirsis lietot Revatio, tad ārstiem jāiesaka lietot Revatio, tiklīdz tas ir iespējams, un tad jāturpina lietot parastās devas. Pacienti nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu aizmirsto.

*Pediatriskā populācija (vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem):*

Pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ieteicamā deva ir 10 mg trīs reizes dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 20 kg un 20 mg trīs reizes dienā pacientiem ar ķermeņa masu > 20 kg. Pediatriskiem pacientiem arpulmonālo arteriālo hipertensiju (PAH) nedrīkst lietot augstākas devas nekā rekomendēts (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Jaunākiem pacientiem nedrīkst lietot 20 mg tabletes, ja ir nozīmēts lietot 10 mg TID. Pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 20 kg un jaunākiem pacientiem, kuriem tabletes norīšana var sagādāt grūtības, ir pieejamas citas zāļu formas.

*Lietošana kopā ar citām zālēm*

Kopumā, jebkura devas pielāgošana jāveic tikai pēc rūpīga ieguvuma-riska līdzsvara izvērtēšanas. Zemākas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā būtu apsverama, ja sildenafilu lieto pacients, kurš jau saņem CYP3A4 inhibitorus, kā, piemēram, eritromicīnu vai sahinavīru. Zemākas devas pielāgošana līdz 20 mg vienu reizi dienā ieteicama gadījumā, ja vienlaikus lieto stipras iedarbības CYP3A4 inhibitorus kā, piemēram, klaritromicīnu, telitromicīnu un nefazodonu. Par sildenafila vienlaikus lietošanu ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem skatīt 4.3. apakšpunktu. Sildenafila devas pielāgošana var būt nepieciešama, ja to lieto vienlaikus ar CYP3A4 inducētājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

*Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadiem)*

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskā efektivitāte, kas noteikta pēc 6 minūšu iešanas testa, gados vecākiem pacientiem var būt zemāka.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp smagas pakāpes nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tikai tad, ja terapija nav labi panesama, pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas, jāapsver samazinātas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh*) sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tikai tad, ja terapija netiek labi panesta, pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas, jāapsver samazinātas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā.

Revatio ir kontrindicēts pacientiem ar smagas pakāpes aknu bojājumu (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija* *(bērni līdz 1 gada vecumam un jaudzimušie)*

Ārpus reģistrētām indikācijām, sildenafilu nedrīkst lietot jaundzimušajiem ar jaundzimušo persistējošu plaušu hipertensiju, jo risks pārsniedz ieguvumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Revatio drošums un efektivitāte citos apstākļos bērniem līdz 1 gada vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Terapijas pārtraukšana

Ierobežoti dati nosaka, ka pēkšņa Revatio lietošanas pārtraukšana nesaistās ar atgriezenisku pulmonālās arteriālās hipertensijas pasliktināšanos. Tomēr, lai izvairītos no iespējamas pēkšņas klīniskā stāvokļa pasliktināšanās zāļu atcelšanas laikā, apsverama pakāpeniska devas samazināšana. Terapijas pārtraukšanas periodā ieteicams pastiprināt uzraudzību.

Lietošanas veids

Revatio ir paredzēts tikai iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto ar 6 līdz 8 stundu intervālu maltītes laikā vai starp ēdienreizēm.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Kombinācija ar slāpekļa oksīda donoriem (piemēram, amilnitrītu) vai nitrātiem jebkurā formā nitrātu hipotensīvā efekta dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Guanilātciklāzes stimulatoru, kā riociguats, vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā sildenafilu, ir kontrindicēta, jo pastāv simptomātiskas hipotensijas rašanās iepējamība (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Kombinācija ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, ritonavīru) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem nearterītiskās priekšējās išēmiskās optiskās neiropātijas (NPION) dēļ ir redzes zudums vienā acī, neskatoties uz to, vai šī epizode ir vai nav bijusi saistībā ar iepriekšēju PDE5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sildenafila lietošanas drošums nav pētīts, un tādēļ tā lietošana ir kontrindicēta sekojošām pacientu grupām:

smagas pakāpes aknu darbības traucējumi,

nesen pārciests insults vai miokarda infarkts,

smaga hipotensija (asinsspiediens <90/50 mmHg) terapijas uzsākšanas brīdī.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Revatio efektivitāte nav tikusi noteikta pacientiem ar smagu pulmonālo arteriālo hipertensiju (IV funkcionālā klase). Ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, jāapsver terapija, kas rekomendēta šīs slimības smagas stadijas ārstēšanai (piemēram, epoprostenols) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Sildenafila ieguvuma/riska attiecība nav noteikta pacientiem ar I funkcionālās klases (PVO) pulmonālo arteriālo hipertensiju.

Ir veikti pētījumi par sildenafila lietošanu primārās (idiopātiskās) pulmonālās arteriālās hipertensijas gadījumā, kā arī pie primārās PAH formām, kas saistītas ar saistaudu slimību vai iedzimtu sirds slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sildenafilu neiesaka citu PAH formu ārstēšanai.

Ilgtermiņa pediatriskā pētījuma pagarinājumā palielināts nāves gadījumu skaits tika novērots pacientiem, kuri lietoja augstākas devas nekā rekomendēts. Tādēļ pediatriskiem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot augstākas devas nekā rekomendēts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

*Retinitis pigmentosa*

Sildenafila lietošanas drošums nav pētīts pacientiem ar zināmu pārmantotu deģeneratīvu tīklenes slimību, piemēram, *retinitis pigmentosa* (nelielai daļai šo pacientu ir tīklenes fosfodiesterāžu ģenētisks defekts), tādēļ šiem pacientiem sildenafila lietošana nav ieteicama.

Vazodilatācijas efekts

Nozīmējot sildenafilu, ārstam rūpīgi jāizvērtē, vai pacientiem ar noteiktiem stāvokļiem, piemēram, pacientiem ar hipotensiju, pacientiem ar šķidruma zudumu, izteiktu kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju vai veģetatīvu disfunkciju, varētu negatīvi ietekmēt sildenafila viegls līdz mēreni izteikts vazodilatācijas efekts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā riska faktori

Sildenafila lietošanas pēcreģistrācijas periodā vīriešiem ar erektilu disfunkciju, saņemti ziņojumi par smagiem kardiovaskulāriem notikumiem, ieskaitot miokarda infarktu, nestabilu stenokardiju, pēkšņu kardiālu nāvi, ventrikulāru aritmiju, cerebrovaskulāru hemorāģiju, tranzitoru išēmisku lēkmi, hipertensiju un hipotensiju, kas laika ziņā sakrituši ar sildenafila lietošanu. Lielākai daļai, taču ne visiem no šiem pacientiem jau iepriekš bijuši kardiovaskulāras slimības riska faktori. Liela daļa šo atgadījumu notikuši dzimumakta laikā vai tūliņ pēc tā, bet daži radušies drīz pēc sildenafila lietošanas, vēl nestājoties dzimumattiecībās. Nav iespējams precīzi pateikt, vai šie atgadījumi ir tieši saistīti ar sildenafila lietošanu, vai radušies citu faktoru ietekmē.

Priapisms

Sildenafils lietojams piesardzīgi pacientiem, kam ir dzimumlocekļa anatomiska deformācija (piemēram, angulācija, kavernozā fibroze vai *Peyronie’s* slimība), kā arī pacientiem, kam ir kāds no stāvokļiem, kurš var veicināt priapismu (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikēmija).

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par ilgstošu erekciju un priapismu sildenafila lietošanas laikā. Ja erekcija ilgst vairāk kā 4 stundas, pacientam nekavējoties jālūdz medicīniska palīdzība. Ja priapismu neārstē nekavējoties, var tikt bojāti dzimumlocekļa audi un rasties neatgriezeniska impotence (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Vazo-okluzīvas krīzes pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju

Sildenafilu nedrīkst lietot pacientiem ar plaušu hipertensiju, kuru izraisa sirpjveida šūnu anēmija. Klīniskajā pētījumā vazo-okluzīvo krīžu gadījumi, kas prasīja hospitalizāciju, Revatio pacientiem bija biežāk nekā tiem, kuri saņēma placebo, kā rezultātā pētījumu vajadzēja priekšlaicīgi pārtraukt.

Redzes defekti

Ir saņemti spontānie ziņojumi par redzes traucējumiem, kas tika saistīti ar sildenafila un citu PDE5 inhibitoru lietošanu. Ir saņemti spontānie ziņojumi un ziņojumi no novērojuma pētījuma par nearterītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju, kas ir reti sastopams stāvoklis, un kas tika saistīts ar sildenafila un citu PDE5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēkšņa redzes traucējuma gadījumā jāpārtrauc zāļu lietošana un jāapsver alternatīva terapija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Alfa blokatori

Sildenafila un alfa blokatoru vienlaikus lietošana nedaudziem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lai samazinātu posturālās hipotensijas rašanās iespēju, pacientam, kurš saņem alfa blokatoru terapiju, pirms sildenafila terapijas sākuma jābūt hemodinamiski stabilam. Ārstam jāizskaidro pacientam, ko darīt, ja viņam rodas posturālās hipotensijas simptomi.

Asinsreces traucējumi

Pētījumi *in vitro* ar cilvēka trombocītiem rāda, ka sildenafils potencē nātrija nitroprusīda spēju kavēt agregāciju. Trūkst ziņu par sildenafila lietošanas drošumu slimniekiem ar asinsreces traucējumiem vai aktīvu peptisku čūlu. Tāpēc šādiem pacientiem sildenafils lietojams pēc rūpīga ieguvuma-riska līdzsvara izvērtēšanas.

Vitamīna K antagonisti

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem var būt potenciāli palielināts asiņošanas risks, ja sildenafilu uzsāk lietot pacientiem, kas jau lieto K vitamīna antagonistus, galvenokārt pacientiem ar saistaudu slimības izraisītu sekundāru pulmonālo arteriālo hipertensiju.

Vēnu okluzīva slimība

Nav pieejami dati par sildenafilu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar pulmonālo vēnu okluzīvu slimību. Tomēr šādiem pacientiem, lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnus), ir bijuši dzīvību apdraudoši plaušu tūskas gadījumi. Tātad, ja lietojot sildenafilu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver iespējama saistība ar vēnu okluzīvu slimību.

Informācija par palīgvielu

Tabletes apvalks satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Revatio 20 mg apvalkotās tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē. Pacientus ar zemu nātrija daudzumu diētā var informēt, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

Sildenafila lietošana kombinācijā ar bosentānu

Sildenafila efektivitāte pacientiem, kuri jau saņem bosentānu, nav pārliecinoši pierādīta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana ar citiem PDE5 inhibitoriem

Sildenafila drošums un efektivitāte, lietojot vienlaikus ar citiem PDE5 inhibitoriem, ieskaitot Viagra, PAH pacientiem nav pētīti, un šāda kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*Citu zāļu ietekme uz sildenafilu*

Pētījumi *in vitro*

Sildenafila metabolisms noris, galvenokārt piedaloties citohroma P450 (CYP) izoformām 3A4 (metabolisma nozīmīgākais ceļš) un 2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš). Šī iemesla dēļ minēto izoenzīmu inhibitori var samazināt sildenafila klīrensu un šo izoenzīmu inducētāji var palielināt sildenafila klīrensu. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktā.

Pētījumi *in vivo*

Perorāla sildenafila lietošana vienlaikus ar epoprostenola intravenozu ievadīšanu ir novērtēta klīniskos pētījumos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafila drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar citām zālēm pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai (piemēram, ambrisentānu, iloprostu), kontrolētos klīniskos pētījumos nav vērtēti. Tādēļ šāda kombinācija lietojama piesardzīgi.

Sildenafila drošums un efektivitāte kombinācijā ar citiem PDE5 inhibitoriem nav pētīti pacientiem ar pulmonālu arteriālo hipertensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos iegūto datu populācijas farmakokinētiskā analīze rāda, ka sildenafila klīrenss samazinās un/vai pieaug tā perorālā biopieejamība, ja vienlaikus tiek lietoti CYP3A4 substrāti vai CYP3A4 substrātu un beta blokatoru kombinācija. Šie bija vienīgie faktori ar statistiski nozīmīgu ietekmi uz sildenafila farmakokinētiku pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju. Pacientiem, kas pastāvīgi lietoja CYP3A4 substrātus vai CYP3A4 substrātus kopā ar beta blokatoriem, konstatēta, attiecīgi par 43 % un 66 % lielāka ekspozīcija sildenafilam nekā pacientiem, kuri nesaņēma šīs klases zāles. Ekspozīcija sildenafilam, lietojot to pa 80 mg trīs reizes dienā, bija 5 reizes lielāka nekā tad, ja tika lietota deva 20 mg trīs reizes dienā. Šis koncentrācijas diapazons atbilst ekspozīcijas pieaugumam, kāds novērots speciālos zāļu mijiedarbības pētījumos ar CYP3A4 inhibitoriem (izņemot spēcīgākos CYP3A4 inhibitorus, kā ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs).

Šķiet, ka CYP3A4 inducētājiem ir būtiska ietekme uz sildenafila farmakokinētiku pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem, kas tika apliecināts *in-vivo* mijiedarbības pētījumā ar CYP3A4 inducētāju bosentānu.

Veseliem brīvprātīgajiem 6 dienas nozīmējot sildenafilu pa 80 mg trīs reizes dienā vienlaikus ar bosentānu (mērens CYP3A4, CYP2C9 un iespējams arī CYP2C19 inducētājs) pa 125 mg divas reizes dienā (vienmērīgas koncentrācijas apstākļos), sildenafila AUC samazinājās par 63 %. Populācijas farmakokinētikas datu analīze par sildenafilu, kas iegūti klīniskajos pētījumos pieaugušiem PAH pacientiem, tostarp 12 nedēļu ilgā pētījumā, kurā vērtēts papildus stabilai bosentāna devai (62,5–125 mg divas reizes dienā) perorāli lietota sildenafila (20 mg trīs reizes dienā) drošums un efektivitāte, liecina par sildenafila iedarbības intensitātes samazināšanos pēc lietošanas vienlaikus ar bosentānu. Līdzīgi rezultāti novēroti arī veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafila efektivitāte rūpīgi jānovēro pacientiem, kuri vienlaikus lieto stiprus CYP3A4 inducētājus, piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, asinszāli un rifampicīnu.

Kombinācijā ar HIV proteāžu inhibitoru ritonavīru, kurš ir ļoti spēcīgs P450 inhibitors, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā) pievienojot sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu), sildenafila Cmax pieauga par 300 % (4 reizes) un sildenafila plazmas AUC − par 1000 % (11 reizes). Pēc 24 stundām sildenafila koncentrācija vēl arvien bija ap 200 ng/ml, kamēr, lietojot sildenafilu vienu pašu, tā ir ap 5 ng/ml. Tas atbilst zināmajam faktam, ka ritonavīram piemīt izteikta iedarbība uz ļoti daudziem P450 substrātiem. Ņemot vērā šos farmakokinētiskos rezultātus, sildenafila kombinācija ar ritonavīru pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaikus HIV proteāžu inhibitoram sahinavīram (CYP3A4 inhibitors) tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (1200 mg trīs reizes dienā) lietojot sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu), sildenafila Cmax palielinājās par 140 % un plazmas AUC − par 210 %. Sahinavīra farmakokinētiku sildenafils neietekmēja. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. apakšpunktā.

Lietojot vienreizēju 100 mg lielu sildenafila devu vienlaikus ar eritromicīnu, mērenu CYP3A4 inhibitoru, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas), sildenafila sistēmiskā ekspozīcija (AUC) pieauga par 182 %. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. apakšpunktā. Pētījumos ar brīvprātīgiem veseliem vīriešiem tika konstatēts, ka azitromicīnam (500 mg dienā 3 dienas pēc kārtas) nav nekādas ietekmes uz sildenafila AUC, Cmax, Tmax, eliminācijas ātruma konstanti vai uz sekojošo sildenafila un tā galvenā cirkulējošā metabolīta eliminācijas pusperiodu. Devas pielāgošana nav nepieciešama. Cimetidīns (800 mg), citohroma P450 inhibitors un nespecifisks CYP3A4 inhibitors, pēc 50 mg sildenafila lietošanas veseliem brīvprātīgajiem izraisīja sildenafila koncentrācijas plazmā paaugstināšanos par 56 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem, kā ketokonazolam un itrakonazolam, sagaidāmais efekts ir līdzīgs kā ritonavīram (skatīt 4.3. apakšpunktu). CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, klaritromicīnam, telitromicīnam un nefazodonam sagaidāmais efekts ir starp ritonavīra un CYP3A4 inhibitoru, kā, piemēram, sahinavīra vai eritromicīna efektu, kas pieņemams kā ekspozīcijas pieaugums par septiņām reizēm. Tādēļ, lietojot CYP3A4 inhibitorus, ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientu populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka beta blokatoru vienlaikus lietošana kombinācijā ar CYP3A4 substrātiem var radīt papildus sildenafila ekspozīcijas pieaugumu salīdzinājumā ar vienīgi CYP3A4 substrātu lietošanu.

Greipfrūtu sula, kas ir zarnu sienā norisošā CYP3A4 metabolisma vājš inhibitors, var izraisīt mērenu sildenafila koncentrācijas pieaugumu plazmā. Devas pielāgošana nav nepieciešama, taču vienlaikus sildenafila un greipfrūtu sulas lietošana netiek rekomendēta.

Antacīdo līdzekļu (magnija hidroksīda/alumīnija hidroksīda) atsevišķas devas neietekmēja sildenafila bioloģisko pieejamību.

Perorālo kontraceptīvo līdzekļu (30 μg etinilestradiola un 150 μg levonorgestrela) vienlaikus lietošana neietekmēja sildenafila farmakokinētiku.

Nikorandilam piemīt kālija kanālu aktivatora un nitrāta īpašības. Nitrāta komponenta dēļ tas var iesaistīties izteiktā mijiedarbībā ar sildenafilu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Sildenafila ietekme uz citām zālēm*

Pētījumi *in vitro*

Sildenafils ir vājš citohroma P450 izoformu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 (IC50>150 μM) inhibitors.

Nav datu par sildenafila mijiedarbību ar nespecifiskajiem fosfodiesterāzes inhibitoriem, piemēram, teofilīnu vai dipiridamolu.

Pētījumi *in vivo*

Lietojot sildenafilu (50 mg) kombinācijā ar tolbutamīdu (250 mg) vai varfarīnu (40 mg), nozīmīga mijiedarbība nav konstatēta, lai gan abu savienojumu metabolisms noris ar CYP2C9 piedalīšanos.

Sildenafilam nav būtiska efekta uz atorvastatīna iedarbību (AUC pieaugums 11%), liecinot, ka sildenafilam nav klīniski nozīmīgas iedarbības uz CYP3A4.

Starp sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu) un acenokumarolu nekāda mijiedarbība nav novērota.

Sildenafils (50 mg) nepotencēja aspirīna (150 mg) izraisīto asins teces laika pagarināšanos.

Sildenafils (50 mg) nepotencēja alkohola hipotensīvo efektu veseliem brīvprātīgajiem, kuriem alkohola maksimālā koncentrācija asinīs vidēji bija 80 mg/dl.

Pētījumā veseliem brīvprātīgajiem sildenafils līdzsvara koncentrācijā (80 mg trīs reizes dienā) par 50 % paaugstināja bosentāna AUC (125 mg divas reizes dienā). Populācijas farmakokinētikas datu analīze pētījumā pieaugušiem PAH pacientiem ar bosentāna fona terapiju (62,5–125 mg divas reizes dienā) liecina, ka, lietojot to vienlaikus ar sildenafilu līdzsvara koncentrācijā ( 20 mg trīs reizes dienā), bosentāna AUC palielinās (20 % (95% TI: 9,8 -30,8), salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem pēc vienlaicīgas sildenafila lietošanas 80 mg trīs reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Speciālā mijiedarbības pētījumā, amlodipīnu lietojošiem hipertensijas pacientiem vienlaikus lietojot sildenafilu (100 mg), novērota sistoliskā asinsspiediena papildus pazemināšanās guļus stāvoklī par 8 mmHg. Attiecīgi diastoliskais asinsspiediens guļus stāvoklī papildus pazeminājās par 7 mmHg. Šīs asinsspiediena papildus pazemināšanās bija līdzvērtīgas tām, kādas novēroja veseliem brīvprātīgajiem, kas saņēma sildenafilu vienu pašu.

Trijos specifiskos zāļu mijiedarbības pētījumos pacienti ar labdabīgu prostatas hiperplāziju (LPH), kas stabilizēta ar doksazosīna terapiju, saņēma alfa blokatoru doksazosīnu (4 mg un 8 mg) kombinācijā ar sildenafilu (25 mg, 50 mg vai 100 mg). Šajās pētījuma populācijās konstatēta vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena papildus pazemināšanās guļus stāvoklī, attiecīgi par 7/7 mmHg, 9/5 mmHg un 8/4 mmHg un vidējā asinsspiediena papildus pazemināšanās vertikālā stāvoklī − par 6/6 mmHg, 11/4 mmHg un 4/5 mmHg. Ar doksazosīna terapiju stabilizētiem pacientiem, vienlaikus lietojot sildenafilu un doksazosīnu, reti saņemti ziņojumi par simptomātisku posturālu hipotensiju. Ziņojumos tika minēts reibonis un sajūta, kas līdzinās vieglam apskurbumam, taču ne par ģīboni. Sildenafila lietošana vienlaikus terapijai ar alfa blokatoriem dažiem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sildenafils (viena 100 mg deva) neietekmēja HIV proteāžu inhibitora sahinavīra, kas ir CYP3A4 substrāts/inhibitors, farmakokinētiku to vienmērīgas koncentrācijas apstākļos.

Atbilstoši jau zināmai sildenafila ietekmei uz slāpekļa oksīda/cGMP mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu) novērots, ka sildenafils potencē nitrātu hipotensīvos efektus, tādēļ tā vienlaikus lietošana ar slāpekļa oksīda donoriem vai nitrātiem jebkurā formā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Riociguats: Preklīniskie pētījumi liecināja par aditīvu sistēmiska asinsspiediena samazināšanās efektu, PDE5 inhibitorus lietojot kopā ar riociguatu. Klīniskajos pētījumos, riociguāts apliecināja spēju palielināt PDE5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Lietojot šo kombināciju, pētāmajā populācijā labvēlīga klīniskā iedarbība netika novērota. Riociguata vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā sildenafilu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Sildenafilam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz perorālo kontraceptīvo līdzekļu (30 μg etinilestradiola un 150 μg levonorgestrela) līmeni plazmā.

Atsevišķas sildenafila devas pievienošana sakubitrilam/valsartānam vienmērīgas koncentrācijas apstākļos pacientiem ar hipertensiju bija saistīta ar ievērojami lielāku asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar tikai sakubitrila/valsartāna lietošanu. Tādēļ, uzsākot sildenafila lietošanu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar sakubitrilu/valsartānu, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes reproduktīvā vecumā un kontracepcija vīriešiem un sievietēm.

Tā kā trūkst informācijas par Revatio ietekmi grūtniecības laikā, Revatio neiesaka lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien netiek izmantota piemērota kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav datu par sildenafila lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota tieša vai netieša kaitīga ietekme uz grūtniecību un embrionālo/augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja toksisku ietekmi uz postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Datu trūkuma dēļ, Revatio grūtniecēm lietojams vienīgi absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi sievietēm, kas baro bērnu ar krūti. Dati, kas iegūti no vienas sievietes krūts barošanas periodā, norāda, ka sildenafils un tā aktīvais metabolīts N‑desmetilsildenafils nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Nav pieejami klīniskie dati par nevēlamām blakusparādībām zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, taču netiek paredzēts, ka uzņemtais daudzums varētu radīt jebkādas nevēlamas blakusparādības. Zāļu izrakstītājiem ir ar piesardzību jāizvērtē mātes klīniskā nepieciešamība lietot sildenafilu un jebkādas iespējamās nevēlamās blakusparādības bērnam, kas tiek barots ar krūti.

Fertilitāte

Pamatojoties uz standarta pētījumiem par auglību, neklīniskie dati īpašu kaitējumu cilvēkiem neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Revatio mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Sildenafila klīniskajos pētījumos bijuši ziņojumi par reiboņiem un redzes traucējumiem, tādēļ pacientiem jāzina, kā viņi reaģē uz Revatio, pirms tie vada automašīnu vai strādā ar mehāniskām iekārtām.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila apkopojums

Pivotālā, placebo kontrolētā pētījumā par Revatio lietošanu pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, 207 pacienti tika randomizēti Revatio grupā un saņēma 20 mg, 40 mg vai 80 mg TID, un 70 pacienti tika randomizēti placebo grupā. Terapijas ilgums bija 12 nedēļas. Terapijas pārtraukšanas biežums sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās bija attiecīgi 2,9 %, 3,0 % un 8,5 %, salīdzinājumā ar 2,9 % placebo grupā. No 277 pivotālā pētījuma pacietiem 259 turpināja piedalīties ilglaicīgā pagarinājuma pētījumā. Tika nozīmētas līdz 80 mg lielas devas trīs reizes dienā (4 reizes lielāka deva par ieteicamo devu, kas ir 20 mg trīs reizes dienā) un pēc 3 gadiem 87 % no 183 pacientiem saņēma Revatio devu 80 mg TID.

Placebo kontrolētā pētījumā par Revatio lietošanu, pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, kā papildlīdzeklis tika lietots intravenozi ievadāmais epoprostenols. 134 pacienti saņēma Revatio (fiksētu devu titrēšanā sākot ar 20 mg, 40 mg un tad 80 mg trīs reizes dienā, atbilstoši panesamībai) un epoprostenolu, 131 pacients saņēma placebo un epoprostenolu. Ārstēšanas ilgums bija 16 nedēļas. Zāļu pārtraukšanas kopējais biežums blakusparādību dēļ pacientiem, kurus ārstēja ar sildenafilu/epoprostenolu bija 5,2 %, salīdzinot ar placebo/epoprostenola ārstētiem pacientiem, kuriem tas bija 10,7 %. Blakusparādības, par kurām tika ziņots no jauna un kuras biežāk novēroja sildenafila/epoprestenola grupā, bija okulāra hiperēmija, neskaidra redze, aizlikts deguns, svīšana naktīs, muguras sāpes un sausa mute. Zināmās blakusparādības, tādas kā galvassāpes, pietvīkumu, sāpes locekļos un tūsku, biežāk novēroja pacientiem, ārstētiem ar sildenafilu/epoprostenolu, nekā pacientiem, kuri saņēma placebo/ epoprostenolu. 242 no pacientiem, kuri pabeidza pamata pētījumu, turpināja piedalīties ilglaicīgā pagarinājuma pētījumā. Tika nozīmētas līdz 80 mg lielas devas TID un pēc 3 gadiem 68 % no 133 pacientiem saņēma Revatio 80 mg devu TID.

Divos placebo kontrolētos pētījumos blakusparādību smagums galvenokārt bija viegls līdz mērens. Visbiežāk tika ziņots par blakusparādībām (vairāk vai vienāds ar 10 %), kas Revatio lietojošiem pacientiem radās biežāk nekā placebo lietojošiem pacientiem, bija galvassāpes, pietvīkums, dispepsija, caureja un sāpes ekstremitātēs.

Pētījumā, kurā novērtēja dažādu sildenafila devu ietekmi, drošuma dati par sildenafila 20 mg lietošanu TID (ieteicamā deva) un sildenafila 80 mg lietošanu TID (4 reizes pārsniedz ieteicamo devu) atbilda iepriekš noteiktajam sildenafila drošuma profilam pētījumos pieaugušiem pacientiem ar PAH.

Blakusparādību tabulārs uzskaitījums

Blakusparādības, kuras novēroja >1 % ar Revatio ārstēto pacientu grupā un Revatio pivotāla pētījumā vai Revatio kombinēto datu placebo kontrolētos pētījumos un kuras bija daudz biežāk sastopamas (>1% starpība), kas tika noteiktas ārstējot pulmonālo arteriālo hipertensiju, saņemot devas 20, 40 vai 80 mg TID, ir atspoguļotas zemāk esošajā 1. tabulā pēc sadalījuma klasēs un sastopamības biežuma grupās (ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100) un nav zināmas (nav iespējams noteikt no esošajiem datiem)). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas iegūtie ziņojumi tabulā attēloti kursīvā.

**1. tabula. Nevēlamās blakusparādības no sildenafila ar placebo kontrolētiem pētījumiem pacientiem ar PAH un pēcreģistrācijas pieredzes pieaugušajiem**

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (v.14.0)** | **Zāļu blakusparādības** |
| **Infekcijas un infestācijas** |  |
| Bieži | Celulīts, gripa, bronhīts, sinusīts, rinīts, gastroenterīts |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** |  |
| Bieži | Anēmija |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** |  |
| Bieži | Šķidruma retence |
| **Psihiskie traucējumi** |  |
| Bieži | Bezmiegs, nemiers |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |  |
| Ļoti bieži | Galvassāpes |
| Bieži | Migrēna, tremors, parestēzija, dedzināšanas sajūta, hipoestēzija |
| **Acu bojājumi** |  |
| Bieži | Tīklenes hemorāģija, redzes traucējumi, neskaidra redze, fotofobija, hromatopsija, cianopsija, acu kairinājums, okulāra hiperēmija |
| Retāk  Nav zināmi | Redzes asuma zudums, diplopija, traucējošas sajūtas acīs  *Nearterītiskā priekšējā išēmiskā optiskā neiropātija (NPION)\*, tīklenes asinsvadu oklūzija\*, redzes lauka defekts\** |
| **Ausu un labirinta bojājumi** |  |
| Bieži  Nav zināmi | Vertigo  *Pēkšņs dzirdes zudums* |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** |  |
| Ļoti bieži  Nav zināms | Pietvīkums  Hipotensija |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** |  |
| Bieži | Deguna asiņošana, klepus, aizlikts deguns |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** |  |
| Ļoti bieži | Caureja, dispepsija |
| Bieži | Gastrīts, gastroezofageāla refluksa slimība, hemoroīdi, vēdera uzpūšanās, sausa mute |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** |  |
| Bieži | Alopēcija, eritēma, svīšana naktīs |
| Nav zināmi | *Izsitumi* |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudus sistēmas bojājumi** |  |
| Ļoti bieži | Sāpes ekstremitātēs |
| Bieži | Mialģija, sāpes mugurā |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi**  Retāk  **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības** | Hematūrija |
| Retāk | Asiņošana no dzimumlocekļa, hematospermija, ginekomastija |
| Nav zināmi | *Priapisms, pastiprināta erekcija* |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** |  |
| Bieži | Drudzis |

\*Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par šīm blakusparādībām/reakcijām, kas novērotas pacientiem, kuri sildenafilu lietoja vīriešu erektilās disfunkcijas (VED) ārstēšanai.

*Pediatriskā populācija*

Placebo kontrolētā pētījumā 174 pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju saņēma 3 reizes dienā vai nu Revatio zemo devu (10 mg pacientiem ar ķermeņa masu >20 kg, neviens pacients ar ķermeņa masu ≤ 20 kg nesaņēma zemo devu), vai vidējo devu (10 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥8-20 kg, 20 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥20-45 kg, 40 mg pacientiem ar ķermeņa masu >45 kg) vai augstāko devu (20 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥8-20 kg, 40 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥20-45 kg, 80 mg pacientiem ar ķermeņa masu >45 kg), un 60 pacienti saņēma placebo.

Pediatriskajā pētījumā novēroto blakusparādību profils kopumā atbilst pieaugušo profilam (skatīt tabulu iepriekš). Visbiežāk novērotās blakusparādības (≥1 %) Revatio lietotājiem (visas devas) un > 1% placebo grupas pacientu bija drudzis, augšējo elpceļu infekcija (katra 11,5%), vemšana (10,9%), pastiprināta erekcija (ieskaitot spontānu dzimumlocekļa erekciju vīriešiem) (9,0%), slikta dūša, bronhīts (katra 4,6%), faringīts (4,0%), rinoreja (3,4%) un pneimonija, rinīts (katra 2,9%).

No 234 bērniem, kas tika ārstēti īslaicīgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, 220 pacientu tika iekļauti ilgstošajā pagarinājuma pētījumā. Ar sildenafilu ārstētajiem pacientiem tika turpināta tā pati terapijas shēma, bet pacienti, kas īslaicīgā pētījuma laikā bija placebo grupā, randomizēti tika pārcelti uz ārstēšanu ar sildenafilu.

Īslaicīgajā un ilgstošajā pētījumā kopā visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības visumā bija līdzīgas īslaicīgajā pētījumā novērotajām blakusparādībām. Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas > 10 % no 229 ar sildenafilu ārstētajiem pacientiem (apvienojot visu devu grupas, tai skaitā 9 pacientus, kuri neturpināja dalību ilgtermiņa pētījumā), bija augšējo elpceļu infekcijas (31 %), galvassāpes (26 %), vemšana (22 %), bronhīts (20 %), faringīts (18 %), drudzis (17%), caureja (15 %), kā arī gripa un deguna asiņošana (katra 12 %). Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību tika uzskatītas par vieglām līdz vidēji smagām.

Nopietnas blakusparādības tika ziņotas par 94 (41%) no 229 pacientiem, kuri saņēma sildenafilu. No 94 pacientiem, kuri ziņoja par nopietnu blakusparādību, 14/55 (25,5%) pacienti bija zemas devas grupā, 35/74 vidējas devas grupā (47,3%) un 45/100 (45%) lielākas devas grupā. Visbiežāk novērotās nopietnās blakusparādības sildenafila lietotājiem (visas devas), kas radās ar biežumu ≥ 1%, bija pneimonija (7,4%), sirds mazspēja, plaušu hipertensija (katra 5,2%), augšējo elpceļu infekcija (3,1%), sirds labā kambara mazspēja, gastroenterīts (katra 2,6%), ģībonis, bronhīts, bronhopneimonija, pulmonāla arteriāla hipertensija (katra 2,2%), sāpes krūtīs, zobu kariess (katra 1,7%), un kardiogēns šoks, vīrusu izraisīts gastroenterīts, urīnceļu infekcijas (katra 1,3%).

Ar terapiju saistītās blakusparādības bija enterokolīts, krampji, hipersensitivitāte, stridors, hipoksija, neirosensors dzirdes zudums un ventrikulāra aritmija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Pētījumos ar brīvprātīgiem, lietojot atsevišķas, līdz 800 mg lielas devas, novērotas tādas pašas blakusparādības kā lietojot mazākas devas, taču tās radās biežāk un bija izteiktākas. Lietojot atsevišķas, 200 mg lielas devas, pieauga blakusparādību (galvassāpju, pietvīkuma, reiboņa, dispepsijas, deguna gļotādas tūskas un redzes traucējumu) biežums.

Pārdozēšanas gadījumos jāveic attiecīgie dzīvības funkcijas uzturošie standarta pasākumi. Nav sagaidāms, ka dialīze varētu paātrināt sildenafila klīrensu, jo tas spēcīgi saistās ar plazmas olbaltumvielām un netiek izvadīts ar urīnu.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Uroloģiskie līdzekļi, zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai, ATĶ kods: G04BE03

Darbības mehānisms

Sildenafils ir spēcīgs un selektīvs cikliskā guanozīnmonofosfāta (cGMP) specifiskās 5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5), enzīma, kura ietekmē noris cGMP degradācija, inhibitors. Bez šī enzīma atrašanās dzimumlocekļa briedumķermenī, PDE5 atrodas arī plaušu asinsvados. Tādējādi sildenafils palielina cGMP daudzumu plaušu asinsvadu gludo muskuļu šūnās, tās atslābinot. Pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju tas var izraisīt selektīvu vazodilatāciju plaušu asinsvados un, mazākā mērā, sistēmisku vazodilatāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumos *in vitro* noskaidrots, ka sildenafils selektīvi iedarbojas uz PDE5. Tā iedarbība uz PDE5 ir daudzkārt spēcīgāka nekā uz citām zināmajām fosfodiesterāzes formām. Tā desmit reižu pārsniedz iedarbību uz PDE6, kas piedalās gaismas pārvadē tīklenē. Tā ir 80 reizes spēcīgāka nekā iedarbība uz PDE1 un 700 reizes spēcīgāka nekā uz PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 un 11. Un, jo īpaši svarīgi, sildenafils darbojas vairāk nekā 4000 reižu selektīvāk uz PDE5 nekā uz PDE3, cAMP specifisko fosfoesterāzes izoformu, kas piedalās sirds kontraktilitātes regulācijā.

Sildenafils izraisa vieglu un pārejošu asinsspiediena pazemināšanos, kas vairākumā gadījumu klīniski neizpaužas. Pacientiem ar sistēmisku hipertensiju pēc pastāvīgas sildenafila lietošanas pa 80 mg trīs reizes dienā sistoliskais un diastoliskais asins spiediens salīdzinājumā ar sākuma stāvokli pazeminājās vidēji attiecīgi par 9,4 mmHg un 9,1 mmHg. Pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju pēc pastāvīgas sildenafila lietošanas pa 80 mg trīs reizes dienā novērots mazāk izteikts efekts uz asinsspiediena samazināšanos (sistoliskais un diastoliskais spiediens bija pazeminājies par 2 mmHg). Lietojot ieteicamo devu 20 mg trīs reizes dienā, nav novērota sistoliskā vai diastoliskā asinsspiediena samazināšanās.

Atsevišķas, līdz 100 mg lielas sildenafila devas veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG. Nav ziņots, ka pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, pastāvīgi lietojot sildenafilu pa 80 mg trīs reizes dienā, būtu konstatētas klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG.

Pētījumā par vienreizējas, 100 mg lielas, perorālas sildenafila devas hemodinamiskiem efektiem 14 pacientiem ar smagu koronāro artēriju slimību (KAS) (stenoze >70 % vismaz vienā koronārajā artērijā) novērota vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās miera stāvoklī attiecīgi par 7 % un 6 % salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Vidējais sistoliskais asinsspiediens plaušu asinsritē bija pazeminājies par 9 %. Pētījumā pierādīts, ka sildenafils neietekmē sirds izsviedi un nepasliktina asins plūsmu stenozētajās koronārajās artērijās.

Dažiem pacientiem 1 stundu pēc 100 mg devas lietošanas, izmantojot *Farnsworth-Munsell* 100 nokrāsu testu, konstatēja vieglus un pārejošus krāsu (zilās/zaļās) izšķiršanas spējas traucējumus, bet 2 stundas pēc devas nekāda iedarbība vairs nebija konstatējama. Uzskata, ka šīs krāsu izšķiršanas spējas pārmaiņas ir saistītas ar PDE6 inhibīciju, tādējādi ietekmējot gaismas pārvadīšanas kaskādi tīklenē. Sildenafils redzes asumu un kontrasta jutīgumu neietekmē. Nelielā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar dokumentētu agrīnu, ar vecumu saistītu makulas deģenerāciju (n=9) sildenafils (atsevišķa 100 mg deva) būtiski neietekmēja redzes testus (redzes asums, Amslera režģis, krāsu izšķiršana luksofora simulācijas testā, Hamfrija perimetrs un fotostress).

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar* *pulmonālo arteriālo hipertensiju (PAH)*

Veikts randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 278 pacienti ar primāru pulmonālu hipertensiju, saistaudu slimības izraisītu PAH un pēc iedzimtas sirdskaites operācijas attīstījušos PAH. Pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo, sildenafils 20 mg, sildenafils 40 mg vai sildenafils 80 mg trīs reizes dienā. No 278 randomizētiem pacientiem 277  saņēma vismaz 1 pētījuma preparāta devu. Pētījuma populāciju veidoja 68 vīrieši (25 %) un 209 sievietes (75 %), kuru vidējais vecums bija 49 gadi (diapazons: 18−81 gads) un pirms pētījuma 6 minūšu iešanas testā noietais attālums bija no 100 līdz 450 metriem, ieskaitot (vidēji: 344 metri). 175 iekļautiem pacientiem (63 %) bija diagnosticēta primāra pulmonāla hipertensija, 84 (30 %) bija diagnosticēta saistaudu slimības izraisīta PAH un 18 (7 %) pacientiem bija diagnosticēta pēc iedzimtas sirdskaites operācijas attīstījusies PAH. Lielākā daļa pacientu sākotnēji bija ar PVO II funkcionālo klasi (107/277, 39 %) vai III (160/277, 58 %) ar vidējo sākotnējo 6 minūšu laikā noieto attālumu attiecīgi 378 metri un 326 metri; mazāk pacientu bija ar I klasi (1/277, 0,4 %) vai IV (9/277, 3 %). Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem kreisā sirds kambara izsviedes frakcija bija <45 % vai kreisā sirds kambara kardiomiocītu saīsināšanās frakcija bija <0,2.

Sildenafils (vai placebo) tika pievienots līdzšinējai pacientu terapijai, kas varēja sastāvēt no antikoagulantu, digoksīna, kalcija kanālu blokatoru, diurētisku līdzekļu vai skābekļa kombinācijas. Nebija atļauts papildus terapijā lietot prostaciklīnu, prostaciklīna analogus un endotelīna receptoru antagonistus, kā arī izmantot arginīna piedevu. Pacienti, kuriem bosentāna terapija bija neveiksmīga, tika izslēgti no pētījuma.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 6 minūšu iešanas testa rezultāti (*6-minutes walk distance*, 6MWD) pētījuma 12.nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Visās 3 sildenafila grupās tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6MWD pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. Attiecībā pret placebo koriģēts, šis 6MWD pieaugums bija 45 metri (p<0,0001), 46 metri (p<0,0001) un 50 metri (p<0,0001) attiecīgi sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās. Būtiskas atšķirības starp dažādu sildenafila devu efektivitāti nebija. Pacientiem ar sākuma stāvokli 6MWD < 325 m, lielāka efektivitāte tika novērota pie augstākām devām (attiecībā pret placebo koriģēts, šis pieaugums 20 mg, 40 mg un 80 mg TID devām bija attiecīgi 58 metri, 65 metri un 87 metri).

Analizējot pēc PVO funkcionālās klases, statistiski nozīmīgs 6MWD pieaugums tika novērots 20 mg lietotāju grupā. Attiecībā pret placebo koriģēts, II un III funkcionālās klases grupā šis pieaugums bija attiecīgi 49 metri (p=0,0007) un 45 metri (p=0,0031).

Spēja noiet lielāku 6MWD izpaudās pēc 4 ārstēšanās nedēļām, un šis efekts pētījuma 8. un 12. nedēļā bija saglabājies. Rezultāti apakšgrupās kopumā bija līdzvērtīgi, atbilstoši etioloģijai (primāra un saistaudu slimības izraisīta PAH), PVO funkcionālai klasei, dzimumam, rasei, lokalizācijai, vidējam pulmonālam arteriālam spiedienam (mPAP) un PVRI.

Visās sildenafila grupās, salīdzinājumā ar placebo grupu, pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP) un pulmonālā vaskulārā rezistence (PVR). Sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz mPAP, placebo koriģēts, bija attiecīgi −2,7 mmHg (p=0,04), -3,0 mmHg (p=0,01) un -5,1 mmHg (p<0,0001). Sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz PVR, placebo koriģēts, bija attiecīgi -178 dini.sec/cm5 (p=0,0051), -195 dini.sec/cm5 (p=0,0017) un -320 dini.sec/cm5(p<0,0001). PVR procentuālais samazinājums 12. nedēļā, lietojot sildenafilu 20 mg, 40 mg un 80 mg (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) bija salīdzinoši lielāks nekā sistēmiskās vaskulārās rezistences (SVR) samazinājums (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Sildenafila ietekme uz mirstību nav zināma.

Procentuāli lielākai daļai pacientu katrā sildenafila devas grupā (t.i., 28 %, 36 % un 42 % pacientu, kas saņēma sildenafilu attiecīgi devās pa 20 mg, 40 mg un 80 mg TID), 12.nedēļā uzrādīja uzlabošanos vismaz vienā PVO funkcionālā klasē, salīdzinājumā ar placebo (7 %). Attiecīgie koeficienti bija 2,92 (p = 0,0087), 4,32 (p = 0,0004) un 5,75 (p <0,0001).

*Ilgtermiņa izdzīvošanas dati iepriekš neārstēto pacientu populācijā*

Pacienti, kuri bija iesaistīti pivotālā pētījumā, piedalījās šī pētījuma atklātā ilgtermiņa pagarinājumā. Pēc 3 gadiem 87 % pacientu saņēma 80 mg devu TID. Kopumā pivotālā pētījumā ar Revatio tika ārstēti 207 pacienti, un viņu ilgtermiņa izdzīvošanas statuss tika izvērtēts ne mazāk kā 3 gadus. Šajā populācijā izdzīvošana 1, 2 un 3 gadus pēc Kaplāna- Meiera novērtējuma bija attiecīgi 96 %, 91 % un 82 %. Pacientiem ar PVO II funkcionālo klasi izdzīvošanas rādītāji pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 99 %, 91 % un 84 %, un pacientiem ar PVO III funkcionālo klasi attiecīgi 94 %, 90 % un 81 %.

*Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar PAH (kad lietots kombinācijā ar epoprostenolu)*

Veikts randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 267 pacienti ar PAH, kuru stāvoklis tika stabilizēts ar intravenozi ievadāmu epoprostenolu. PAH pacientu grupā tika iekļauti pacienti ar primāro pulmonālo arteriālo hipertensiju (212/267, 79 %) un saistaudu slimības izraisītu PAH (55/267, 21 %). Iekļaujot pētījumā, lielākā daļa pacientu bija ar PVO II funkcionālo klasi (68/267, 26 %) vai III funkcionālo klasi (175/267, 66 %); daži pacienti bija ar I funkcionālo klasi (3/267, 1 %) vai IV funkcionālo klasi (16/267, 6 %); daži pacienti (5/267, 2 %), kuriem PVO klase nebija zināma. Pacienti bija randomizēti sildenafila vai placebo grupā (fiksētu devu titrēšanā sākot ar 20 mg, 40 mg un tad 80 mg trīs reizes dienā, atbilstoši panesamībai), kad tika lietota kombinācija ar intravenozi ievadāmu epoprostenolu.

Primārais efektivitātes galapunkts 6 minūšu iešanas testā mainījās no sākumstāvokļa 16.nedēļā. Sildenafila grupā tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6 minūšu laikā noietā attāluma pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. 26 m iešanas distances testā vidējais placebo koriģētais pieaugums bija sliktāks nekā sildenafila grupā (95 % TI: 10,8; 41,2) (p=0,0009). Iekļaujot pētījumā, pacientiem, kuriem iešanas distance bija >325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 38,4 metri bija sildenafila grupā; pacientiem, kuriem iešanas distance bija <325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 2,3 metri bija placebo grupā. Pacientiem ar primāro PAH ārstēšanas efekts bija 31,1 metri salīdzinot ar saistaudu slimības izraisītu PAH, kur ārstēšanas efekts bija 7,7 metri. Atšķirība randomizēto apakšgrupu rezultātā varēja rasties nejauši, ņemot vērā ierobežoto pacientu skaitu.

Sildenafila grupā salīdzinājumā ar placebo grupu pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP). Vidējais placebo koriģētais terapijas efekts −3,9 mmHg bija labāks sildenafila grupā (95 % TI:-5,7, -2,1) (p=0,00003). Sekundārais efektivitātes galapunkts bija laiks līdz klīniskā stāvokļa pasliktināšanās brīdim, kas ir definēts kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam novērotajam klīniskās pasliktināšanās notikumam (nāve, plaušu transplantācija, terapijas ar bosentānu uzsākšana vai klīniskā pasliktināšanās, kas prasa izmaiņas epoprostenola terapijā). Ārstēšana ar sildenafilu ievērojami aizkavēja PAH klīnisko pasliktināšanos, salīdzinot ar placebo grupu (p=0,0074). Placebo grupā klīniskās pasliktināšanās gadījumus novēroja 23 subjektiem (17,6 %) salīdzinot ar 8 subjektiem (6,0 %) sildenafila grupā.

Ilgtermiņa izdzīvošanas dati pētījumā ar epoprostenola lietošanu

Pacienti, kuri bija iesaistīti epoprostenola papildterapijas pētījumā, bija piemēroti iesaistīšanai ilgstošā, atklātā pētījuma pagarinājumā. Pēc 3 gadiem 68 % pacientu saņēma 80 mg devu TID. Kopumā sākotnējā pētījumā ar Revatio tika ārstēti 134 pacienti, un viņu ilgtermiņa izdzīvošanas statuss tika novērtēts vismaz 3 gadus. Šajā populācijā Kaplāna-Meijera izdzīvošanas novērtējums pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 92 %, 81 % un 74 %.

Drošums un efektivitāte pieaugušiem PAH pacientiem (lietojot kombinācijā ar bosentānu)

Ir veikts randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums 103 klīniski stabiliem PAH pacientiem (WHO II un III funkcionālā klase), kuri vismaz trīs mēnešus bija ārstēti ar bosentānu. Šie PAH pacienti ietvēra gan pacientus ar primāru PAH, gan ar saistaudu slimību saistītu PAH. Pacientiem randomizēti tika nozīmēta placebo vai sildenafila (pa 20 mg trīs reizes dienā) lietošana kombinācijā ar bosentānu (62,5–125 mg divas reizes dienā). Primārais efektivitātes galauzstādījums bija 12. nedēļā novērotās *6MWD* testa rezultāta pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Iegūtie rezultāti rāda, ka, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, novēroto vidējo *6MWD* testa rezultātu atšķirība pēc 20 mg sildenafila devu un placebo lietošanas nav nozīmīga (pārmaiņas bija attiecīgi 13,62 m (95% TI: -3,89 līdz 31,12) un 14,08 m (95% TI: -1,78 līdz 29,95)).

Tika novēroti atšķirīgi *6MWD* testa rezultāti, ko sasniedza pacienti ar primāru PAH un ar saistaudu slimību saistītu PAH. Pacientiem ar primāru PAH (n = 67) vidējās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli sildenafila un placebo grupā bija attiecīgi 26,39 m (95% TI: 10,70 līdz 42,08) un 11,84 m (95% TI: -8,83 līdz 32,52). Savukārt pacientiem, kuriem bija ar saistaudu slimību saistīta PAH (n = 36), vidējās pārmaiņas, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, sildenafila un placebo grupā bija attiecīgi -18,32 m (95% TI: -65,66 līdz 29,02) un 17,50 m (95% TI: -9,41 līdz 44,41).

Kopumā nevēlamās blakusparādības abās terapijas grupās (sildenafila un bosentāna kombinācijas grupā salīdzinājumā ar bosentāna monoterapijas grupu) parasti bija līdzīgas un atbilda monoterapijas veidā lietota sildenafila drošuma īpašībām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz mirstību pieaugušajiem ar PAH

Pētījums, kurā noteica dažādu sildenafila devu ietekmi uz mirstību pieaugušajiem ar PAH, tika veikts pēc tam, kad tika novērots lielāks mirstības risks pediatriskiem pacientiem, kuri lietoja lielu sildenafila devu TID, pamatojoties uz ķermeņa masu, salīdzinājumā ar tiem, kuri lietoja mazāku devu pediatriskā klīniskā pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā (skatīt tālāk Pediatriskā populācija – *Pulmonāla arteriāla hipertensija* – Pētījuma ilgtermiņa pagarinājuma dati).

Pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu pētījums, kurā piedalījās 385 pieaugušie ar PAH. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1 vienā no trim devu grupām (5 mg TID (4 reizes mazāka deva par ieteicamo devu), 20 mg TID (ieteicamā deva) un 80 mg TID (4 reizes lielāka deva par ieteicamo devu)). Kopumā lielākā daļa pētāmo personu ar PAH nebija iepriekš saņēmusi ārstēšanu (83,4%). Lielākajai daļai pētāmo personu PAH etioloģija bija idiopātiska (71,7%). Visbiežāk sastopamā PVO funkcionālā klase bija III klase (57,7% pētāmo personu). Visas trīs terapijas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz iepriekšējas PAH terapijas un PAH etioloģijas demogrāfisko sākuma stāvokli, kā arī PVO funkcionālās klases kategorijām.

Mirstības rādītāji bija 26,4% (n=34), lietojot 5 mg devu TID, 19,5% (n=25), lietojot 20 mg devu TID un 14,8% (n=19) ar 80 mg devu TID.

Pediatriskā populācija

*Pulmonāla arteriāla hipertensija*

Kopumā 234 pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem tika ārstēti randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu placebo kontrolētā, devu diapazona pētījumā. Pacientu (38 % vīrieši un 62 % sievietes) ķermeņa masa bija ≥8 kg un viņiem bija primāra pulmonāla hipertensija (PAH) [33 %] vai sekundāra ar iedzimtu sirds slimību saistīta PAH [sistēmiska pulmonāla šuntēšana 37 %, ķirurģiska operācija 30 %]. Šajā pētījumā 63 pacienti no 234 (27 %) bija vecumā <7 gadiem (sildenafila zemā deva=2; vidējā deva=17, augstākā deva=28; placebo=16) un 171 pacients no 234 (73 %) bija vecāks par 7 gadiem (sildenafila zemā deva=40; vidējā deva=38, augstākā deva=49; placebo=44). Lielākai daļai pacientu sākuma stāvoklī bija PVO I funkcionālā klase (75/234, 32 %) vai II funkcionālā klase (120/234, 51 %); dažiem pacientiem bija III (35/234, 15 %) vai IV (1/234, 0,4 %) funkcionālā klase, dažiem pacientiem (3/234, 1,3 %) PVO funkcionālā klase nebija zināma.

Pacienti nebija ārstēti ar specifisku PAH terapiju, un prostaciklīna, prostaciklīna analogu un endotelīna receptoru antagonistu lietošana netika atļauta pētījuma laikā, tāpat kā arginīnu saturošu uztura bagātinātāju, nitrātu, alfa blokatoru un spēcīgu CYP450 3A4 inhibitoru lietošana.

Primārais pētījuma mērķis bija novērtēt 16 nedēļu ilgas sildenafila iekšķīgas lietošanas efektivitāti pediatriskiem pacientiem, lai uzlabotu slodzes kapacitāti, ko nosaka ar Kardiopulmonālās slodzes testu (*Cardiopulmonary Exercise Test – CPET*) pacientiem, kuri no attīstības viedokļa varēja veikt šo testu (n=115). Sekundārie mērķa rezultāti ietvēra hemodinamikas uzraudzīšanu, simptomu novērtēšanu, PVO klasi, izmaiņas pamata terapijā un dzīves kvalitātē.

Pacienti tika iedalīti vienā no trim sildenafila terapijas grupām- zemās (10 mg), vidējās (10-40 mg) vai augstākās (20-80 mg) Revatio devas grupā, lietojot 3 reizes dienā, vai placebo grupā. Faktiskā deva katrā grupā bija atkarīgas no ķermeņa masas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientu attiecība, kuri kopš terapijas sākuma saņēma arī atbalstošus zāļu līdzekļus (antikoagulantus, digoksīnu, kalcija kanālu blokatorus, diurētiskos līdzekļus un/vai skābekli), bija līdzīga visā sildenafila grupā (47,7 %) un placebo grupā (41,7 %).

Primārais galauzstādījums bija placebo koriģētās VO2 procentuālās izmaiņas, salīdzinot sākuma stāvoklī un pēc 16 nedēļām, nosakot ar *CPET* visās devu grupās (2. tabula). Kopumā 106 pacienti no 234 (45%) bija novērtējami ar *CPET*, aptverot bērnus vecumā ≥7 gadiem un kuri no attīstības viedokļa varēja veikt šo testu. Bērni līdz 7 gadu vecumam (sildenafila visās devu grupās=47, placebo=16) tika novērtēti tikai pēc sekundārajiem galauzstādījumiem. Vidējā sākotnējā maksimālā patērētā skābekļa apjoma (VO2) vērtības bija līdzīgas visās sildenafila terapijas grupās (17,37-18,03 ml/kg/min), un mazliet augstākas placebo grupā (20,02 ml/kg/min). Galveno analīžu rezultāti (visu devu grupās, salīdzinot ar placebo) nebija statistiski nozīmīgi (p = 0,056) (sk. 2.tabulu). Aprēķinātā starpība starp vidējo sildenafila devu un placebo bija 11,33 % (95 % TI: 1,72-20,94) (sk. 2. tabulu).

**2. tabula. Placebo koriģētas VO2 % izmaiņas aktīvajā terapijas grupā, salīdzinot ar sākuma stāvokli**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijas grupa** | **Novērtētā atšķirība** | **95% Ticamības intervāls** |
| **Zemā deva**  **(n=24)** | 3,81 | -6,11, 13,73 |
| **Vidējā deva**  **(n=26)** | 11,33 | 1,72, 20,94 |
| **Augstākā deva**  **(n=27)** | 7,98 | -1,64, 17,60 |
| **Visu devu grupa**  **(n=77)** | 7,71  (p = 0.056) | -0,19, 15,60 |

*n=29 placebo grupā*

*Aprēķini balstīti uz ANCOVA, ņemot vērā pīķa VO2, etioloģijas un ķermeņa masas grupas sākuma rādītājus.*

No devas atkarīgi uzlabojumi tika novēroti pēc plaušu asinsvadu rezistences indeksa (*Pulmonary vascular resistance index*-PVRI) un vidējā plaušu arteriālā spiediena (*Mean pulmonary arterial pressure*- mPAP). Sildenafila vidējās un augstākās devas grupas uzrādīja PVRI samazināšanos, salīdzinājumā ar placebo, attiecīgi 18 % (95 % TI: 2 % līdz 32 %) un 27 % (95 % TI: 14 % līdz 39 %), tajā pašā laikā zemās devas grupā nekonstatēja nozīmīgu atšķirību no placebo (atšķirība par 2 %). Sildenafila vidējās un augstākās devas grupas uzrādīja mPAP izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, salīdzinājumā ar placebo, attiecīgi -3,5 mmHg (95 % TI: -8,9, 1,9) un -7,3 mmHg (95 % TI: -12,4, -2,1), tajā pašā laikā mazās devas grupā tika uzrādīta neliela atšķirība no placebo (atšķirība 1,6 mmHg). Uzlabojumi tika novēroti sirds indeksā visās trijās sildenafila grupās, salīdzinot ar placebo, attiecīgi 10 %, 4 % un 15 % zemās, vidējās un augstās devas grupā.

Ievērojami uzlabojumi funkcionālajā klasē tika pierādīti tikai pacientiem sildenafila augstākās devas grupā, salīdzinot ar placebo. Starpības attiecība sildenafila zemās, vidējās un augstākās devas grupās, salīdzinot ar placebo, bija attiecīgi 0,6 (95 % TI: 0,18, 2,01), 2.25 (95 % TI: 0,75, 6,69) un 4,52 (95 % TI: 1,56, 13,10).

Pētījuma ilgtermiņa pagarinājuma dati

No 234 bērniem, kas tika ārstēti īslaicīgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, 220 pacientu tika iekļauti ilgstošajā pagarinājuma pētījumā. Pacienti, kas īslaicīgā pētījuma laikā bija placebo grupā, randomizēti tika pārcelti uz sildenafila grupu. Pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≤ 20 kg, tika iekļauti vidējās vai lielās devas grupā (attiecībā 1:1), savukārt pacienti ar ķermeņa masu > 20 kg tika iekļauti mazās, vidējās vai lielās devas grupā (attiecībā 1:1:1). No 229 pacientiem, kuri saņēma sildenafilu, mazās, vidējās un lielās devas grupā tika iekļauti attiecīgi 55, 74 un 100 pacientu. Īslaicīgajā un ilgstošajā pētījumā kopējais atsevišķo pacientu ārstēšanas ilgums kopš dubultmaskētā perioda sākuma bija 3–3129 dienas. Sildenafila grupā vidējais zāļu lietošanas ilgums bija 1696 dienas (izņemot 5 pacientus, kuri dubultmaskētajā periodā saņēma placebo un netika ārstēti ilgstošā pagarinājuma pētījuma laikā).

Kaplāna-Meiera izdzīvošanas novērtējums pēc 3 gadiem pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu >20 kg bija 94 %, 93 % un 85 % attiecīgi zemo, vidējo un augstāko devu grupās; pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu ≤20 kg izdzīvošanas novērtējums bija 94 % un 93 % attiecīgi vidējo un augstāko devu grupās (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pētījuma laikā tika aprakstīti pavisam 42 nāves gadījumi, ziņoti vai nu pētījuma laikā vai izdzīvošanas novērošanas laikā. 37 nāves gadījumi bija iestājušies pirms Datu Uzraudzības Komitejā (*Data Monitoring Committee*) tika nolemts pakāpeniski samazināt pacientam nozīmēto devu līdz zemākajai devai, pamatojoties uz novēroto mirstības neproporcionalitāti pēc sildenafila devu paaugstināšanas.No šiem 37 nāves gadījumiem, nāves gadījumu skaits (%) mazās, vidējās un augstākās sildenafila devas grupās bija attiecīgi 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) un 22/100 (22 %). Vēlāk tika aprakstīti vēl 5 nāves gadījumi. Nāves iemesli bija saistīti ar PAH. Pediatriskiem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot devas, kas ir augstākas par ieteicamajām (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Maksimālais VO2 tika vērtēts 1 gadu pēc placebo kontrolētā pētījuma sākuma. No tiem ar sildenafilu ārstētajiem pacientiem, kuri no attīstības viedokļa spēja izpildīt *CPET*, 59 no 114 pacientiem (52 %) kopš sildenafila lietošanas sākuma netika novērota nekāda maksimālā VO2  samazināšanās. Tāpat 191 no 229 pacientiem (83 %), kuri bija saņēmuši sildenafilu, saskaņā ar vērtējumu pēc gada bija saglabājusies vai uzlabojusies funkcionālā klase (pēc PVO klasifikācijas).

*Jaundzimušo persistējoša plaušu hipertensija*

Randomizēts, dubultmaskēts, divu grupu, paralēlu grupu, placebo kontrolēts pētījums tika veikts 59 jaundzimušajiem, kam bija jaundzimušo persistējoša plaušu hipertensija (*persistent pulmonary hypertension of the newborn –* PPHN) vai hipoksiska elpošanas mazspēja (*hypoxic respiratory failure –* HRF) un PPHN risks ar oksigenācijas indeksu (OI) >15 un <60. Pētījuma primārais mērķis bija izvērtēt intravenoza sildenafila efektivitāti un drošumu, lietojot to papildus inhalējamam slāpekļa oksīdam (iNO), salīdzinot ar iNO vienu pašu.

Citi primārie mērķa kritēriji bija ārstēšanas neveiksmes rādītājs, ko definēja kā nepieciešamību pēc papildu PPHN ārstēšanas, nepieciešamību pēc ekstrakorporālās membrānas oksigenācijas (*extracorporeal membrane oxygenation –* ECMO) vai nāve pētījuma laikā; un iNO terapijas saņemšanas laiks pēc i.v. pētāmo zāļu uzsākšanas pacientiem bez ārstēšanas neveiksmes. Atšķirība ārstēšanas neveiksmes rādītājā nebija statistiski nozīmīga starp abām ārstēšanas grupām (27,6% un 20,0% attiecīgi iNO + i.v. sildenafila grupā un iNO + placebo grupā). Pacientiem bez ārstēšanas neveiksmes vidējais iNO terapijas saņemšanas laiks pēc i.v. pētāmo zāļu saņemšanas bija vienāds – aptuveni 4,1 diena abās ārstēšanas grupās.

Nevēlamās blakusparādības, kurām nepieciešama steidzama ārstēšana, un smagas blakusparādības tika ziņotas attiecīgi 22 (75,9%) un 7 (24,1%) pētāmām personām iNO + i.v. sildenafila terapijas grupā un attiecīgi 19 (63,3%) un 2 (6,7%) pētāmām personām iNO + placebo grupā. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kurām nepieciešama steidzama ārstēšana, bija hipotensija (8 [27,6%] pētāmām personām), hipokaliēmija (7 [24,1%] pētāmām personām), anēmija un zāļu atcelšanas sindroms (katrs 4 [13,8%] pētāmām personām) un bradikardija (3 [10,3%] pētāmām personām) iNO + i.v. sildenafila terapijas grupā un pneimotorakss (4 [13,3%] pētāmām personām), anēmija, tūska, hiperbilirubinēmija, palielināts C reaktīvais proteīns un hipotensija (katrs 3 [10,0%] pētāmām personām) iNO + placebo ārstēšanas grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Sildenafila absorbcija noris strauji. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 līdz 120 minūšu laikā (vidēji 60 minūtēs), ja zāles lieto iekšķīgi tukšā dūšā. Absolūtā perorālā biopieejamība ir vidēji 41 % (diapazonā no 25−63 %). Lietojot sildenafilu iekšķīgipa 20 līdz 40 mg trīs reizes dienā, tā AUC un Cmax pieaug proporcionāli devai. Lietojot perorālas devas 80 mg trīs reizes dienā, sildenafila līmenis plazmā pieaug vairāk nekā proporcionāli devai. Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem pēc sildenafila 80 mg trīs reizes dienā lietošanas perorālā biopieejamība vidēji bija par 43 % (90 % TI: 27 % - 60 %) augstāka salīdzinājumā ar zemākām devām.

Lietojot sildenafilu maltītes laikā, tā absorbcijas ātrums samazinās, Tmax pagarinās vidēji par 60 minūtēm un Cmax samazinās vidēji par 29 %, tomēr absorbcijas apmērs būtiski netiek ietekmēts (AUC samazinājās par 11 %).

Izkliede

Sildenafila vidējais izplatības tilpums stabilā stāvoklī (VSS) ir 105 l, kas liecina par izplatīšanos audos. Lietojot iekšķīgi 20 mg trīs reizes dienā, sildenafila maksimālā kopējā koncentrācija plazmā vidēji ir aptuveni 113 ng/ml. Sildenafils un tā galvenais cirkulējošais N-desmetil metabolīts aptuveni 96 % saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanās ar olbaltumvielām nav atkarīga no zāļu koncentrācijas.

Biotransformācija

Sildenafilu noārda galvenokārt aknu mikrosomu izoenzīmi CYP3A4 (galvenais ceļš) un CYP2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš). Galvenais asinsritē cirkulējošais metabolīts rodas sildenafila N-demetilācijas rezultātā. Šim metabolītam piemīt tāds pats selektivitātes profils pret fosfodiesterāzēm kā sildenafilam, untā iedarbības spēks uz PDE5 *in vitro* ir aptuveni 50% no sildenafila iedarbības spēka. N-desmetil metabolīts tiek tālāk metabolizēts, tā terminālās eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4 stundas. Pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, lietojot sildenafilu 20 mg trīs reizes dienā, N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā ir aptuveni 72 % (nodrošinot 36 % no sildenafila farmakoloģiskās darbības). Kādā mērā tas nosaka zāļu efektivitāti, nav zināms.

Eliminācija

Sildenafila kopējais klīrenss no organisma ir 41 l/h ar eliminācijas pusperiodu terminālā fāzē 3−5 stundas. Pēc perorālas vai intravenozas ievadīšanas sildenafils tiek izvadīts metabolītu veidā galvenokārt ar izkārnījumiem (aptuveni 80 % no perorāli ievadītās devas) un mazāk ar urīnu (aptuveni 13 % no perorāli ievadītās devas).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

*Gados vecāki cilvēki*

Veseliem, gados vecākiem (65 gadi vai vecāki) brīvprātīgajiem konstatēja samazinātu sildenafila klīrensu, rezultātā sildenafila un tā aktīvā N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā bija par aptuveni 90 % augstāka nekā gados jaunākiem (18-45 gadi) veseliem brīvprātīgajiem. Attiecīgais brīvā sildenafila līmenis plazmā bija par 40 % augstāks, jo ar vecumu mainās saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

*Nieru mazspēja*

Brīvprātīgajiem ar vieglas vai mērenas pakāpes (kreatinīna klīrenss = 30−80 ml/min) nieru mazspēju sildenafila farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas 50 mg devas lietošanas bija neizmainīta. Brīvprātīgajiem ar izteiktu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sildenafila klīrenss bija samazināts, kas izpaudās kā AUC un Cmax pieaugums par attiecīgi 100 % un 88 % salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez nieru bojājuma. Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un Cmax rādītāji subjektiem ar izteiktu nieru bojājumu bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 200 % un 79 % salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu nieru funkciju.

*Aknu mazspēja*

Brīvprātīgajiem ar vieglas vai vidējas pakāpes aknu cirozi (A un B klases pēc *Child-Pugh*) sildenafila klīrenss bija samazināts, kā rezultātā, salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez aknu bojājuma, viņiem bija palielināts AUC (85 %) un Cmax (47 %). Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un Cmax rādītāji subjektiem ar cirozi bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 154 % un 87 % salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu aknu funkciju. Pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem sildenafila farmakokinētika nav pētīta.

*Populācijas farmakokinētika*

Pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju pētāmo devu robežās 20−80 mg trīs reizes dienā vidējās koncentrācijas vienmērīgas izplatības fāzē bija par 20−50% augstākas nekā veseliem brīvprātīgajiem. Cmin, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem, bija divas reizes lielāks. Abi šie rezultāti liecina, ka pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgiem ir mazāk intensīvs sildenafila klīrenss un/vai lielāka perorālā biopieejamība.

*Pediatriskā populācija*

No sildenafila farmakokinētiskā profila analīzes pacientiem, kuri bija iesaistīti pediatriskajā klīniskajā pētījumā, tika pierādīts, ka ar ķermeņa masu var prognozēt zāļu iedarbību bērniem. Sildenafila plazmas koncentrācijas pusperioda vērtība bija aptuveni 4,2-4,4 stundas uz ķermeņa masu no 10 līdz 70 kg ,un neuzrādīja nekādu klīniski nozīmīgu atšķirību. Cmax pēc vienreizējas 20 mg sildenafila iekšķīgas devas tika aprēķināts kā 49, 104 un 165 ng/ml pacientiem ar ķermeņa masu attiecīgi 70, 20 un 10 kg. Cmax pēc vienas 10 mg sildenafila iekšķīgas devas tika aprēķināts kā 24, 53 un 85 ng/ml pacientiem ar ķermeņa masu attiecīgi 70, 20 un 10 kg. Tmax tika noteikts aptuveni pēc 1 stundas un gandrīz nebija atkarīgs no ķermeņa masas.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurku mazuļiem, kas bija pre- un postnatāli ārstēti ar 60 mg/kg sildenafila, ekspozīcijā, kas ir aptuveni piecdesmit reizes lielāka nekā ekspozīcija cilvēkam, lietojot 20 mg trīs reizes dienā, tika novērots samazināts metiena lielums, samazināts mazuļa svars 1. dienā un samazināta 4-dienu dzīvildze. Efekti neklīniskajos pētījumos tika atzīmēti ekspozīcijās, kas bija pietiekoši pārākas par maksimālo ekspozīciju cilvēkiem, tā norādot uz mazu saistību ar klīnisko pielietošanu.

Dzīvniekiem pie klīniski nozīmīgas iedarbības netika novērotas blakusparādības ar iespējamu nozīmi klīniskajā lietošanā, kādas nav novērotas arī klīniskajos pētījumos.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

Mikrokristāliska celuloze

Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts

Nātrija kroskarmeloze

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E 171)

Laktozes monohidrāts

Glicerola triacetāts

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/Alumīnija blisteri ar 90 tabletēm.

Iepakojuma lielums: 90 tabletes kartona kastītē.

90 x 1 tabletes PVH/alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

PVH/Alumīnija blisteri ar 300 tabletēm.

Iepakojuma lielums: 300 tabletes kartona kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nīderlande

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005. gada 28. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 23. septembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Revatio 0,8 mg/ml šķīdums injekcijām

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katrs mililitrs šķīduma satur 0,8 mg sildenafila (sildenafil) (citrāta veidā). Katrs 20 ml flakons satur 12,5 ml šķīduma (10 mg sildenafila (citrāta veidā)).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Šķīdums injekcijām.

Caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Revatio šķīdums injekcijām paredzēts balstterapijai pieaugušiem pacientiem (≥ 18 gadiem) ar pulmonālu arteriālo hipertensiju, kam parakstīta Revatio perorālā forma, bet kuri zināmu laiku nevarēs iekšķīgi lietot zāles, taču citādi ir klīniski un hemodinamiski stabili.

Revatio (perorālai lietošanai) ir paredzēts lietošanai II un III funkcionālās klases (PVO) pulmonālas arteriālas hipertensijas pieaugušu pacientu ārstēšanai, lai uzlabotu slodzes kapacitāti. Efektivitāte pierādīta pacientiem ar primāru pulmonālu hipertensiju un pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar saistaudu slimību.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana jāuzsāk un jākontrolē ārstam, kuram ir pieredze pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanā Ja, neskatoties uz Revatio lietošanu, klīniskais stāvoklis pasliktinās, tad jāapsver alternatīvas terapijas iespējas.

Revatio šķīdumu injekcijām ievada pacientiem, kam parakstīts Revatio *per os*, uz laiku aizvietojot perorālo terapiju situācijās, kad pacients pagaidām nevar lietot Revatio iekšķīgi.

Drošums un efektivitāte devām, kas lielākas par 12,5 ml (10 mg) trīs reizes dienā (*ter in die*; TID), nav noteikti.

Devas

*Pieaugušajiem*

Ieteicamā deva ir 10 mg (atbilst 12,5 ml) trīs reizes dienā, ko ievada vēnā bolus injekcijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Revatio šķīduma injekcijām 10 mg deva nodrošina iekšķīgi lietotai 20 mg devai atbilstošu sildenafila un tā N-demetil-metabolīta līmeni un farmakoloģiskos efektus.

*Lietošana kopā ar citām zālēm:*

Kopumā, jebkura devas pielāgošana jāveic tikai pēc rūpīga ieguvuma-riska līdzsvara izvērtēšanas. Zemākas devas pielāgošana līdz 10 mg divas reizes dienā būtu apsverama, ja sildenafilu lieto pacients, kurš jau saņem CYP3A4 inhibitorus, kā, piemēram, eritromicīnu vai sahinavīru. Zemākas devas pielāgošana līdz 10 mg vienu reizi dienā ieteicama gadījumā, ja vienlaikus lieto stipras iedarbības CYP3A4 inhibitorus kā, piemēram, klaritromicīnu, telitromicīnu un nefazodonu. Par sildenafila vienlaikus lietošanu ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem skatīt 4.3. apakšpunktu. Sildenafila devas pielāgošana var būt nepieciešama, ja to lieto vienlaikus ar CYP3A4 inducētājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

*Gados vecākiem cilvēkiem (≥65 gadiem)*

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskā efektivitāte, kas noteikta pēc 6 minūšu iešanas testa, gados vecākiem pacientiem var būt zemāka.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp smagas pakāpes nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tikai tad, ja terapija nav labi panesama, pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas, jāapsver samazinātas devas pielāgošana līdz 10 mg divas reizes dienā.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh*) sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tikai tad, ja terapija netiek labi panesta, pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas, jāapsver samazinātas devas pielāgošana līdz 10 mg divas reizes dienā.

Revatio ir kontrindicēts pacientiem ar smagas pakāpes aknu bojājumu (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Revatio šķīdumu injekcijām neiesaka ievadīt bērniem, jaunākiem par 18 gadiem, jo nav pietiekamu datu par tā drošumu un efektivitāti. Ārpus reģistrētām indikācijām, sildenafilu nedrīkst lietot jaundzimušajiem ar jaundzimušo persistējošu plaušu hipertensiju, jo risks pārsniedz ieguvumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas pārtraukšana

Ierobežoti dati nosaka, ka pēkšņa Revatio perorālas lietošanas pārtraukšana nesaistās ar atgriezenisku pulmonālās arteriālās hipertensijas pasliktināšanos. Tomēr, lai izvairītos no iespējamas pēkšņas klīniskā stāvokļa pasliktināšanās zāļu atcelšanas laikā, apsverama pakāpeniska devas samazināšana. Terapijas pārtraukšanas periodā ieteicams pastiprināt uzraudzību.

Lietošanas veids

Revatio šķīdums injekcijām paredzēts ievadīšanai vēnā bolus injekcijas veidā.

Norādījumus par lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Kombinācija ar slāpekļa oksīda donoriem (piemēram, amilnitrītu) vai nitrātiem jebkādā formā nitrātu hipotensīvo efektu dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Guanilātciklāzes stimulatoru, kā riociguats, vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā sildenafilu, ir kontrindicēta, jo pastāv simptomātiskas hipotensijas rašanās iepējamība (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Kombinācija ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, ritonavīru) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem nearterītiskās priekšējās išēmiskās optiskās neiropātijas (NPION) dēļ ir redzes zudums vienā acī, neskatoties uz to, vai šī epizodei ir vai nav bijusi saistībā ar iepriekšēju PDE5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sildenafila lietošanas drošums nav pētīts un tādēļ tā lietošana ir kontrindicēta sekojošām pacientu grupām:

smagas pakāpes aknu darbības traucējumi,

nesen pārciests insults vai miokarda infarkts,

smaga hipotensija (asinsspiediens <90/50 mmHg) terapijas uzsākšanas brīdī.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Nav klīnisko datu par sildenafila intravenozu ievadīšanu klīniski vai hemodinamiski nestabiliem pacientiem. Tādēļ tā lietošana šādiem pacientiem nav ieteicama.

Revatio efektivitāte nav tikusi noteikta pacientiem ar smagu pulmonālo arteriālo hipertensiju (IV funkcionālā klase). Ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, jāapsver terapija, kas rekomendēta šīs slimības smagas stadijas ārstēšanai (piemēram, epoprostenols) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sildenafila ieguvuma/riska attiecība nav noteikta pacientiem ar PVO I funkcionālās klases pulmonālo arteriālo hipertensiju.

Ir veikti pētījumi par sildenafila lietošanu primārās (idiopātiskās) pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH) gadījumā, kā arī pie primārās PAH formām, kas saistītas ar saistaudu slimību vai iedzimtu sirds slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sildenafilu neiesaka citu PAH formu ārstēšanai.

*Retinitis pigmentosa*

Sildenafila lietošanas drošums nav pētīts pacientiem ar zināmu pārmantotu deģeneratīvu tīklenes slimību, piemēram, *retinitis pigmentosa* (nelielai daļai šo pacientu ir tīklenes fosfodiesterāžu ģenētisks defekts), tādēļ šiem pacientiem sildenafila lietošana nav ieteicama.

Vazodilatācijas efekts

Nozīmējot sildenafilu, ārstam rūpīgi jāizvērtē, vai pacientiem ar noteiktiem stāvokļiem, piemēram, pacientiem ar hipotensiju, pacientiem ar šķidruma zudumu, izteiktu kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju vai veģetatīvu disfunkciju, varētu negatīvi ietekmēt sildenafila viegls līdz mēreni izteikts vazodilatācijas efekts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā riska faktori

Sildenafila lietošanas pēcreģistrācijas periodā vīriešiem ar erektilu disfunkciju saņemti ziņojumi par smagiem kardiovaskulāriem notikumiem, ieskaitot miokarda infarktu, nestabilu stenokardiju, pēkšņu kardiālu nāvi, ventrikulāru aritmiju, cerebrovaskulāru hemorāģiju, tranzitoru išēmisku lēkmi, hipertensiju un hipotensiju, kas laika ziņā sakrituši ar sildenafila lietošanu. Lielākai daļai, taču ne visiem no šiem pacientiem jau iepriekš bijuši kardiovaskulāras slimības riska faktori. Liela daļa šo atgadījumu notikuši dzimumakta laikā vai tūliņ pēc tā, bet daži radušies drīz pēc sildenafila lietošanas, vēl nestājoties dzimumattiecībās. Nav iespējams precīzi pateikt, vai šie atgadījumi ir tieši saistīti ar sildenafila lietošanu vai radušies citu faktoru ietekmē.

Priapisms

Sildenafils lietojams piesardzīgi pacientiem, kam ir dzimumlocekļa anatomiska deformācija (piemēram, angulācija, kavernozā fibroze vai *Peyronie’s* slimība), kā arī pacientiem, kam ir kāds no stāvokļiem, kurš var veicināt priapismu (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikēmija).

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par ilgstošu erekciju un priapismu sildenafila lietošanas laikā. Ja erekcija ilgst vairāk kā 4 stundas, pacientam nekavējoties jālūdz medicīniska palīdzība. Ja priapismu neārstē nekavējoties, var tikt bojāti dzimumlocekļa audi un rasties neatgriezeniska impotence (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vazo-okluzīvas krīzes pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju

Sildenafilu nedrīkst lietot pacientiem ar plaušu hipertensiju, kuru izraisa sirpjveida šūnu anēmija. Klīniskajā pētījumā vazo-okluzīvo krīžu gadījumi, kas prasīja hospitalizāciju, Revatio pacientiem bija biežāk nekā tiem, kuri saņēma placebo, kā rezultātā pētījumu vajadzēja priekšlaicīgi pārtraukt.

Redzes defekti

Ir saņemti spontānie ziņojumi par redzes traucējumiem, kas tika saistīti ar sildenafila un citu PDE5 inhibitoru lietošanu. Ir saņemti spontānie ziņojumi un ziņojumi no novērojuma pētījuma par nearterītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju, kas ir reti sastopams stāvoklis, un kas tika saistīts ar sildenafila un citu PDE5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēkšņa redzes traucējuma gadījumā jāpārtrauc zāļu lietošana un jāapsver alternatīva terapija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Alfa blokatori

Sildenafila un alfa blokatoru vienlaikus lietošana nedaudziem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lai samazinātu posturālās hipotensijas rašanās iespēju, pacientam, kurš saņem alfa blokatoru terapiju, pirms sildenafila terapijas sākuma jābūt hemodinamiski stabilam. Ārstam jāizskaidro pacientam, ko darīt, ja viņam rodas posturālās hipotensijas simptomi.

Asinsreces traucējumi

Pētījumi *in vitro* ar cilvēka trombocītiem rāda, ka sildenafils potencē nātrija nitroprusīda spēju kavēt agregāciju. Trūkst ziņu par sildenafila lietošanas drošumu slimniekiem ar asinsreces traucējumiem vai aktīvu peptisku čūlu. Tāpēc šādiem pacientiem sildenafils lietojams, pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas.

Vitamīna K antagonisti

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem var būt potenciāli palielināts asiņošanas risks, ja sildenafilu uzsāk lietot pacientiem, kas jau lieto K vitamīna antagonistus, galvenokārt pacientiem ar saistaudu slimības izraisītu sekundāru pulmonālo arteriālo hipertensiju.

Vēnu okluzīva slimība

Nav pieejami dati par sildenafilu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar pulmonālo vēnu okluzīvu slimību. Tomēr, šādiem pacientiem, lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnus), ir bijuši dzīvību apdraudoši plaušu tūskas gadījumi. Tātad, ja lietojot sildenafilu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver iespējama saistība ar vēnu okluzīvu slimību.

Sildenafila lietošana kombinācijā ar bosentānu

Sildenafila efektivitāte pacientiem, kuri jau saņem bosentānu, nav pārliecinoši pierādīta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunku).

Vienlaikus lietošana ar citiem PDE5 inhibitoriem

Sildenafila drošums un efektivitāte, lietojot vienlaikus ar citiem PDE5 inhibitoriem, ieskaitot Viagra, PAH pacientiem nav pētīti, un šāda kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ja vien nav norādīts citādi, zāļu mijiedarbības pētījumi veikti ar veseliem pieaugušiem vīriešiem, lietojot sildenafilu perorāli. Iegūtie rezultāti attiecas arī uz citām populācijām un citiem ievadīšanas ceļiem.

Citu zāļu ietekme uz intravenozo sildenafilu

Pamatojoties uz farmakokinētisko modeli, paredzams, ka zāļu mijiedarbība ar CYP3A4 inhibitoriem būs mazāk izteikta nekā novērots, lietojot sildenafila perorālo formu. Lietojot sildenafila intravenozo formu, ir sagaidāma mazāka mijiedarbība, vismaz daļēji, kas izskaidrojams ar perorālās formas pirmā loka metabolismu.

Citu zāļu ietekme uz perorālo sildenafilu

Pētījumi *in vitro*

Sildenafila metabolisms noris, galvenokārt piedaloties citohroma P450 (CYP) izoformām 3A4 (metabolisma nozīmīgākais ceļš) un 2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš). Šī iemesla dēļ minēto izoenzīmu inhibitori var samazināt sildenafila klīrensu un šo izoenzīmu inducētāji var palielināt sildenafila klīrensu. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktā.

Pētījumi *in vivo*

Perorāla sildenafila lietošana vienlaikus ar epoprostenola intravenozu ievadīšanu ir novērtēta klīniskos pētījumos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafila drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar citām zālēm pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai (piemēram, ambrisentānu, iloprostu) kontrolētos klīniskos pētījumos nav vērtēti. Tādēļ šāda kombinācija lietojama piesardzīgi.

Sildenafila drošums un efektivitāte kombinācijā ar citiem PDE5 inhibitoriem nav pētīti pacientiem ar pulmonālu arteriālo hipertensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos iegūto datu populācijas farmakokinētiskā analīze rāda, ka sildenafila klīrenss samazinās un/vai pieaug tā perorālā biopieejamība, ja vienlaikus tiek lietoti CYP3A4 substrāti vai CYP3A4 substrātu un beta blokatoru kombinācija. Šie bija vienīgie faktori ar statistiski nozīmīgu ietekmi uz perorālā sildenafila farmakokinētiku pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju. Pacientiem, kas pastāvīgi lietoja CYP3A4 substrātus vai CYP3A4 substrātus kopā ar beta blokatoriem, konstatēta, attiecīgi par 43 % un 66 % lielāka ekspozīcija sildenafilam nekā pacientiem, kuri nesaņēma šīs klases zāles. Ekspozīcija sildenafilam, lietojot *per os* pa 80 mg trīs reizes dienā, bija 5 reizes lielāka nekā tad, ja *per os* tika lietota deva 20 mg trīs reizes dienā. Šis koncentrācijas diapazons atbilst ekspozīcijas pieaugumam, kāds novērots speciālos zāļu mijiedarbības pētījumos ar CYP3A4 inhibitoriem (izņemot spēcīgākus no CYP3A4 inhibitoriem, kā ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs).

Šķiet, ka CYP3A4 inducētājiem ir būtiska ietekme uz perorālā sildenafila farmakokinētiku pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem, kas tika apliecināts *in-vivo* mijiedarbības pētījumā ar CYP3A4 inducētāju bosentānu.

Veseliem brīvprātīgajiem 6 dienas nozīmējot sildenafilu *per os* pa 80 mg trīs reizes dienā vienlaikus ar bosentānu (mērens CYP3A4, CYP2C9 un iespējams arī CYP2C19 inducētājs) pa 125 mg divas reizes dienā (vienmērīgas koncentrācijas apstākļos), sildenafila AUC samazinājās par 63 %. Populācijas farmakokinētikas datu analīze par sildenafilu, kas iegūti klīniskajos pētījumos pieaugušiem PAH pacientiem, tostarp 12 nedēļu ilgā pētījumā, kurā vērtēts papildus stabilai bosentāna devai (62,5–125 mg divas reizes dienā) perorāli lietota sildenafila (20 mg trīs reizes dienā) drošums un efektivitāte, liecina par sildenafila iedarbības intensitātes samazināšanos pēc lietošanas vienlaikus ar bosentānu. Līdzīgi rezultāti novēroti arī veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafila efektivitāte rūpīgi jānovēro pacientiem, kuri vienlaikus lieto stiprus CYP3A4 inducētājus, piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, asinszāli un rifampicīnu.

Kombinācijā ar HIV proteāžu inhibitoru ritonavīru, kurš ir ļoti spēcīgs P450 inhibitors, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā) pievienojot sildenafilu *per os* (vienreizēju 100 mg devu), sildenafila Cmax pieauga par 300 % (4 reizes) un sildenafila plazmas AUC − par 1000 % (11 reizes). Pēc 24 stundām sildenafila koncentrācija vēl arvien bija ap 200 ng/ml, kamēr, lietojot sildenafilu vienu pašu, tā ir ap 5 ng/ml. Tas atbilst zināmajam faktam, ka ritonavīram piemīt izteikta iedarbība uz ļoti daudziem P450 substrātiem. Ņemot vērā šos farmakokinētiskos rezultātus, sildenafila kombinācija ar ritonavīru pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaikus HIV proteāžu inhibitoram sahinavīram (CYP3A4 inhibitors) tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (1200 mg trīs reizes dienā), *per os* uzņemot sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu), sildenafila Cmax palielinājās par 140 % un plazmas AUC − par 210 %. Sahinavīra farmakokinētiku sildenafils neietekmēja. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. apakšpunktā.

Lietojot *per os* vienreizēju, 100 mg lielu sildenafila devu vienlaikus ar eritromicīnu, mērenu CYP3A4 inhibitoru, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas), sildenafila sistēmiskā ekspozīcija (AUC) pieauga par 182 %. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2 apakšpunktā. Pētījumos ar brīvprātīgiem veseliem vīriešiem tika konstatēts, ka azitromicīnam (500 mg dienā 3 dienas pēc kārtas) nav nekādas ietekmes uz sildenafila AUC, Cmax, Tmax, eliminācijas ātruma konstanti vai uz sekojošo perorālā sildenafila un tā galvenā cirkulējošā metabolīta eliminācijas pusperiodu. Cimetidīns (800 mg), citohroma P450 inhibitors un nespecifisks CYP3A4 inhibitors, pēc 50 mg sildenafila lietošanas *per os* veseliem brīvprātīgajiem izraisīja sildenafila koncentrācijas plazmā paaugstināšanos par 56 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem, kā ketokonazolam un itrakonazolam, sagaidāmais efekts ir līdzīgs kā ritonavīram (skatīt 4.3 apakšpunktu). CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, klaritromicīnam, telitromicīnam un nefazodonam sagaidāmais efekts ir starp ritonavīra un CYP3A4 inhibitoru, kā, piemēram, sahinavīra vai eritromicīna efektu, kas pieņemams kā ekspozīcijas pieaugums par septiņām reizēm. Tādēļ, lietojot CYP3A4 inhibitorus, ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Perorālo sildenafila lietojošo pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientu populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka beta blokatoru vienlaikus lietošana kombinācijā ar CYP3A4 substrātiem var radīt papildus sildenafila ekspozīcijas pieaugumu salīdzinājumā ar vienīgi CYP3A4 substrātu lietošanu.

Greipfrūtu sula, kas ir zarnu sienā norisošā CYP3A4 metabolisma vājš inhibitors, var izraisīt mērenu perorālā sildenafila koncentrācijas pieaugumu plazmā. Devas pielāgošana nav nepieciešama, taču vienlaikus sildenafila un greipfrūtu sulas lietošana netiek rekomendēta.

Antacīdo līdzekļu (magnija hidroksīda/alumīnija hidroksīda) atsevišķas devas neietekmēja perorālā sildenafila bioloģisko pieejamību.

Perorālo kontraceptīvo līdzekļu (30 μg etinilestradiola un 150 μg levonorgestrela) vienlaikus lietošana neietekmēja perorālā sildenafila farmakokinētiku.

Nikorandilam piemīt kālija kanālu aktivatora un nitrāta īpašības. Nitrāta komponenta dēļ tas var iesaistīties izteiktā mijiedarbībā ar sildenafilu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Perorālā sildenafila ietekme uz citām zālēm

Pētījumi *in vitro*

Sildenafils ir vājš citohroma P450 izoformu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 (IC50>150 μM) inhibitors.

Nav datu par sildenafila mijiedarbību ar nespecifiskajiem fosfodiesterāzes inhibitoriem, piemēram, teofilīnu vai dipiridamolu.

Pētījumi *in vivo*

Lietojot perorālo sildenafilu (50 mg) kombinācijā ar tolbutamīdu (250 mg) vai varfarīnu (40 mg), nozīmīga mijiedarbība nav konstatēta, lai gan abu savienojumu metabolisms noris ar CYP2C9 piedalīšanos.

Perorālajam sildenafilam nav būtiskas ietekmes uz atorvastatīna ekspozīciju (AUC pieaugums 11 %), liecinot, ka sildenafilam nav klīniski nozīmīgas iedarbības uz CYP3A4.

Starp sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu *per os*) un acenokumarolu nekāda mijiedarbība nav novērota.

Perorālais sildenafils (50 mg) nepotencēja acetilsalicilskābes (150 mg) izraisīto asins teces laika pagarināšanos.

Perorālais sildenafils (50 mg) nepotencēja alkohola hipotensīvo efektu veseliem brīvprātīgajiem, kuriem alkohola maksimālā koncentrācija asinīs vidēji bija 80 mg/dl.

Pētījumā veseliem brīvprātīgajiem sildenafils līdzsvara koncentrācijā (80 mg trīs reizes dienā) par 50 % paaugstināja bosentāna AUC (125 mg divas reizes dienā). Populācijas farmakokinētikas datu analīze pētījumā pieaugušiem PAH pacientiem ar bosentāna fona terapiju (62,5–125 mg divas reizes dienā) liecina, ka, lietojot to vienlaikus ar sildenafilu līdzsvara koncentrācijā (20 mg trīs reizes dienā), bosentāna AUC palielinās (20 % (95% TI: 9,8 - 30,8), salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem pēc vienlaicīgas sildenafila lietošanas 80 mg trīs reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Speciālā mijiedarbības pētījumā amlodipīnu lietojošiem hipertensijas pacientiem vienlaikus lietojot perorālo sildenafilu (100 mg), novērota sistoliskā asinsspiediena papildu pazemināšanās guļus stāvoklī par 8 mmHg. Attiecīgi diastoliskais asinsspiediens guļus stāvoklī papildus pazeminājās par 7 mmHg. Šīs asinsspiediena papildus pazemināšanās bija līdzvērtīgas tām, kādas novēroja veseliem brīvprātīgajiem, kas saņēma sildenafilu vienu pašu.

Trijos specifiskos zāļu mijiedarbības pētījumos pacienti ar labdabīgo prostatas hiperplāziju (LPH), kas stabilizēta ar doksazosīna terapiju, saņēma alfa blokatoru doksazosīnu (4 mg un 8 mg) kombinācijā ar sildenafilu *per os* (25 mg, 50 mg vai 100 mg). Šajās pētījuma populācijās konstatēta vidējā sistoliskā un diastoliskā asins spiediena papildu pazemināšanās guļus stāvoklī, attiecīgi par 7/7 mmHg, 9/5 mmHg un 8/4 mmHg un vidējā asinsspiediena papildu pazemināšanās vertikālā stāvoklī − par 6/6 mmHg, 11/4 mmHg un 4/5 mmHg. Ar doksazosīna terapiju stabilizētiem pacientiem, vienlaikus lietojot sildenafilu un doksazosīnu, reti saņemti ziņojumi par simptomātisku posturālu hipotensiju. Ziņojumos tika minēts reibonis un sajūta, kas līdzinās vieglam apskurbumam, taču ne par ģīboni. Sildenafila lietošana vienlaikus terapijai ar alfa blokatoriem dažiem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sildenafils (viena 100 mg deva *per os*) neietekmēja HIV proteāžu inhibitora sahinavīra, kas ir CYP3A4 substrāts/inhibitors, farmakokinētiku to vienmērīgas koncentrācijas apstākļos.

Atbilstoši jau zināmai sildenafila ietekmei uz slāpekļa oksīda/cGMP mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu) novērots, ka sildenafils potencē nitrātu hipotensīvos efektus, tādēļ tā vienlaikus lietošana ar slāpekļa oksīda donoriem vai nitrātiem jebkurā formā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Riociguats: Preklīniskie pētījumi liecināja par aditīvu sistēmiska asinsspiediena samazināšanās efektu, PDE5 inhibitorus lietojot kopā ar riociguatu. Klīniskajos pētījumos, riociguāts apliecināja spēju palielināt PDE5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Lietojot šo kombināciju, pētāmajā populācijā labvēlīga klīniskā iedarbība netika novērota. Riociguata vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā sildenafilu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Perorālajam sildenafilam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz perorālo kontraceptīvo līdzekļu (30 μg etinilestradiola un 150 μg levonorgestrela) līmeni plazmā.

Atsevišķas sildenafila devas pievienošana sakubitrilam/valsartānam vienmērīgas koncentrācijas apstākļos pacientiem ar hipertensiju bija saistīta ar ievērojami lielāku asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar tikai sakubitrila/valsartāna lietošanu. Tādēļ, uzsākot sildenafila lietošanu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar sakubitrilu/valsartānu, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes reproduktīvā vecumā un kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tā kā trūkst informācijas par Revatio ietekmi grūtniecības laikā, Revatio neiesaka lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien netiek izmantota piemērota kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav datu par sildenafila lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota tieša vai netieša kaitīga ietekme uz grūtniecību un embrionālo/augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja toksisku ietekmi uz postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Datu trūkuma dēļ Revatio grūtniecēm lietojams tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi sievietēm, kas baro bērnu ar krūti. Dati, kas iegūti no vienas sievietes krūts barošanas periodā, norāda, ka sildenafils un tā aktīvais metabolīts N-desmetilsildenafils nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Nav pieejami klīniskie dati par nevēlamām blakusparādībām zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, taču netiek paredzēts, ka uzņemtais daudzums varētu radīt jebkādas nevēlamas blakusparādības. Zāļu izrakstītājiem ir ar piesardzību jāizvērtē mātes klīniskā nepieciešamība lietot sildenafilu un jebkādas iespējamās nevēlamās blakusparādības bērnam, kas tiek barots ar krūti.

Fertilitāte

Pamatojoties uz standarta pētījumiem par auglību, neklīniskie dati īpašu kaitējumu cilvēkiem neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Revatio mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Sildenafila klīniskajos pētījumos bijuši ziņojumi par reiboņiem un redzes traucējumiem, tādēļ pacientiem jāzina, kā viņi reaģē uz Revatio, pirms tie vada automašīnu vai strādā ar mehāniskām iekārtām.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Blakusparādības, kas novērotas pēc intravenozā Revatio ievadīšanas, neatšķiras no perorālā Revatio izraisītām blakusparādībām. Tā kā ir maz datu par intravenozā Revatio lietošanu, bet farmakokinētikas modeļi ļauj paredzēt, ka ekspozīcija plazmā pēc 20 mg lietošanas *per os* un pēc 10 mg ievadīšanas vēnā būs līdzīga, informācija par intravenozā Revatio drošumu balstās uz perorālā Revatio datiem.

Intravenoza ievadīšana

Tiek lēsts, ka Revatio šķīduma injekcijām 10 mg deva nodrošinās 20 mg perorālai devai atbilstošu brīvā sildenafila un tā N-demetil-metabolīta kopējo iedarbību, un to summāros farmakoloģiskos efektus.

Pētījums A1481262 bija viena centra, atsevišķas devas, atklāts pētījums, lai novērtētu vienas atsevišķas, bolus injekcijas veidā ievadītas sildenafila devas (10 mg) drošumu, panesību un farmakokinētiku pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH) pacientiem, kas jau lietoja perorālo Revatio pa 20 mg trīs reizes dienā un kuri pie šādas devas bija stabili.

Pavisam pētījumā tika iekļauti un to pabeidza 10 PAH pacienti. Sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena vidējās posturālās svārstības šai laikā bija nelielas (<10 mmHg) un pēc 2 stundām tuvojās sākotnējam līmenim. Šīs svārstības nesaistījās ne ar kādiem hipotensijas simptomiem. Sirdsdarbības frekvences vidējās svārstības bija klīniski nenozīmīgas. Diviem pacientiem radās pavisam 3 nelabvēlīgas reakcijas (pietvīkums, vēdera uzpūšanās un karstuma vilnis). Reģistrēta viena smaga nelabvēlīga reakcija pacientam ar smagu išēmisku kardiomiopātiju, kam 6 dienas pēc pētījuma iestājās ventrikulu fibrilācija un nāve. Pētnieku vērtējumā tā nebija saistīts ar pētījuma preparātu.

Perorāla ievadīšana

Pivotālā, placebo kontrolētā pētījumā par Revatio lietošanu pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, 207 pacienti tika randomizēti Revatio grupā un saņēma 20 mg, 40 mg vai 80 mg TID, un 70 pacienti tika randomizēti placebo grupā. Terapijas ilgums bija 12 nedēļas. Terapijas pārtraukšanas biežums sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās bija attiecīgi 2,9 %, 3,0 % un 8,5 %, salīdzinājumā ar 2,9 % placebo grupā. No 277 pivotālā pētījuma pacietiem 259 turpināja piedalīties ilglaicīgā pagarinājuma pētījumā. Tika nozīmētas līdz 80 mg lielas devas trīs reizes dienā (4 reizes lielāka deva par ieteicamo devu 20 mg trīs reizes dienā) un pēc 3 gadiem 87 % no 183 pacientiem saņēma Revatio devu 80 mg TID.

Placebo kontrolētā pētījumā par Revatio lietošanu, pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, kā papildlīdzeklis tika lietots intravenozi ievadāmais epoprostenols. 134 pacienti saņēma Revatio *per os* (fiksētu devu titrēšanā sākot ar 20 mg, 40 mg un tad 80 mg trīs reizes dienā, atbilstoši panesamībai) un epoprostenolu, 131 pacients saņēma placebo un epoprostenolu. Ārstēšanas ilgums bija 16 nedēļas. Zāļu pārtraukšanas kopējais biežums blakusparādību dēļ pacientiem, kurus ārstēja ar sildenafilu/epoprostenolu bija 5,2 %, salīdzinot ar placebo/epoprostenola ārstētiem pacientiem, kuriem tas bija 10,7 %. Blakusparādības, par kurām tika ziņots no jauna un kuras biežāk novēroja sildenafila/epoprestenola grupā, bija okulāra hiperēmija, neskaidra redze, aizlikts deguns, svīšana naktīs, muguras sāpes un sausa mute. Zināmās blakusparādības, tādas kā galvassāpes, pietvīkumu, sāpes ekstremitātēs un tūsku, biežāk novēroja pacientiem, ārstētiem ar sildenafilu/epoprostenolu, nekā pacientiem, kuri saņēma placebo/ epoprostenolu. 242 no pacientiem, kuri pabeidza pamata pētījumu, turpināja piedalīties ilglaicīgā pagarinājuma pētījumā. Tika nozīmētas līdz 80 mg lielas devas TID un pēc 3 gadiem 68 % no 133 pacientiem saņēma Revatio 80 mg devu TID.

Divos placebo kontrolētos perorālā Revatio pētījumos blakusparādību smagums galvenokārt bija viegls līdz mērens. Visbiežāk tika ziņots par blakusparādībām (vairāk vai vienāds ar 10 %), kas Revatio lietojošiem pacientiem radās biežāk nekā placebo lietojošiem pacientiem, bija galvassāpes, pietvīkums, dispepsija, caureja un sāpes locekļos.

Pētījumā, kurā novērtēja dažādu sildenafila devu ietekmi, drošuma dati par sildenafila 20 mg lietošanu TID (ieteicamā deva) un sildenafila 80 mg lietošanu TID (4 reizes pārsniedz ieteicamo devu) atbilda iepriekš noteiktajam sildenafila drošuma profilam pētījumos pieaugušiem pacientiem ar PAH.

Tabulārs blakusparādību uzskaitījums

Blakusparādības, kuras novēroja >1 % ar Revatio ārstēto pacientu grupā un Revatio pivotāla pētījumā vai Revatio kombinēto datu placebo kontrolētos pētījumos un kuras bija daudz biežāk sastopamas (>1 % starpība), kas tika noteiktas ārstējot pulmonālo arteriālo hipertensiju, saņemot perorālas devas 20, 40 vai 80 mg TID, ir atspoguļotas zemāk esošajā 1. tabulā pēc sadalījuma klasēs un sastopamības biežuma grupās (ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100) un nav zināmas (nav iespējams noteikt no esošajiem datiem)). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas iegūtie ziņojumi tabulā attēloti kursīvā.

**1. tabula. Nevēlamās blakusparādības no sildenafila ar placebo kontrolētiem pētījumiem pacientiem ar PAH un pēcreģistrācijas pieredzes pieaugušajiem**

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (v.14.0)** | **Zāļu blakusparādības** |
| **Infekcijas un infestācijas** |  |
| Bieži | Celulīts, gripa, bronhīts, sinusīts, rinīts, gastroenterīts |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** |  |
| Bieži | Anēmija |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** |  |
| Bieži | Šķidruma retence |
| **Psihiskie traucējumi** |  |
| Bieži | Bezmiegs, nemiers |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |  |
| Ļoti bieži | Galvassāpes |
| Bieži | Migrēna, tremors, parestēzija, dedzināšanas sajūta, hipoestēzija |
| **Acu bojājumi** |  |
| Bieži | Tīklenes hemorāģija, redzes traucējumi, neskaidra redze, fotofobija, hromatopsija, cianopsija, acu kairinājums, okulāra hiperēmija |
| Retāk  Nav zināmi | Redzes asuma zudums, diplopija, traucējošas sajūtas acīs  *Nearterītiskā priekšējā išēmiskā optiskā neiropātija (NPION)\*, tīklenes asinsvadu oklūzija\*, redzes lauka defekts\** |
| **Ausu un labirinta bojājumi** |  |
| Bieži  Nav zināmi | Vertigo  *Pēkšņs dzirdes zudums* |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** |  |
| Ļoti bieži  Nav zināms | Pietvīkums  *Hipotensija* |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** |  |
| Bieži | Deguna asiņošana, klepus, aizlikts deguns |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** |  |
| Ļoti bieži | Caureja, dispepsija |
| Bieži | Gastrīts, gastroezofageāla refluksa slimība, hemoroīdi, vēdera uzpūšanās, sausa mute |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** |  |
| Bieži | Alopēcija, eritēma, svīšana naktīs |
| Nav zināmi | *Izsitumi* |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudus sistēmas bojājumi** |  |
| Ļoti bieži | Sāpes ekstremitātēs |
| Bieži  **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi**  Retāk | Mialģija, sāpes mugurā  Hematūrija |
| **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības** |  |
| Retāk | Asiņošana no dzimumlocekļa, hematospermija, ginekomastija |
| Nav zināmi | *Priapisms, pastiprināta erekcija* |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** |  |
| Bieži | Drudzis |

\*Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par šīm blakusparādībām/reakcijām, kas novērotas pacientiem, ieskaitot vīriešus ar erektilo disfunkciju (VED), kuri lietoja sildenafilu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Pētījumos ar brīvprātīgiem, lietojot atsevišķas, līdz 800 mg lielas devas *per os*, novērotas tādas pašas blakusparādības kā, lietojot mazākas devas, taču tās radās biežāk un bija izteiktākas. Lietojot atsevišķas, 200 mg lielas perorālas devas, pieauga blakusparādību (galvassāpju, pietvīkuma, reiboņa, dispepsijas, deguna gļotādas tūskas un redzes traucējumu) biežums.

Pārdozēšanas gadījumos jāveic attiecīgie dzīvības funkcijas uzturošie standarta pasākumi. Nav sagaidāms, ka dialīze varētu paātrināt sildenafila klīrensu, jo tas spēcīgi saistās ar plazmas olbaltumvielām un netiek izvadīts ar urīnu.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Uroloģiskie līdzekļi, zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai, ATĶ kods: G04BE03

Darbības mehānisms

Sildenafils ir spēcīgs un selektīvs cikliskā guanozīnmonofosfāta (cGMP) specifiskās 5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5), enzīma, kura ietekmē noris cGMP degradācija, inhibitors. Bez šī enzīma atrašanās dzimumlocekļa briedumķermenī, PDE5 atrodas arī plaušu asinsvados. Tādējādi sildenafils palielina cGMP daudzumu plaušu asinsvadu gludo muskuļu šūnās, tās atslābinot. Pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju tas var izraisīt selektīvu vazodilatāciju plaušu asinsvados un, mazākā mērā, sistēmisku vazodilatāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumos *in vitro* noskaidrots, ka sildenafils selektīvi iedarbojas uz PDE5. Tā iedarbība uz PDE5 ir daudzkārt spēcīgāka nekā uz citām zināmajām fosfodiesterāzes formām. Tā desmit reižu pārsniedz iedarbību uz PDE6, kas piedalās gaismas pārvadē tīklenē. Tā ir 80 reizes spēcīgāka nekā iedarbība uz PDE1 un 700 reizes spēcīgāka nekā uz PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 un 11. Un, jo īpaši svarīgi, sildenafils darbojas vairāk nekā 4000 reižu selektīvāk uz PDE5 nekā uz PDE3, cAMP specifisko fosfoesterāzes izoformu, kas piedalās sirds kontraktilitātes regulācijā.

Sildenafils izraisa vieglu un pārejošu asinsspiediena pazemināšanos, kas vairākumā gadījumu klīniski neizpaužas. Pacientiem ar sistēmisku hipertensiju pēc pastāvīgas perorālā sildenafila lietošanas pa 80 mg trīs reizes dienā sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens salīdzinājumā ar sākuma stāvokli pazeminājās vidēji attiecīgi par 9,4 mmHg un 9,1 mmHg. Pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju pēc pastāvīgas perorālā sildenafila lietošanas pa 80 mg trīs reizes dienā novērots mazāk izteikts efekts uz asinsspiediena samazināšanos (sistoliskais un diastoliskais spiediens bija pazeminājies par 2 mmHg). Lietojot ieteicamo perorālo devu 20 mg trīs reizes dienā, nav novērota sistoliskā vai diastoliskā asins spiediena samazināšanās.

Atsevišķas, līdz 100 mg lielas sildenafila devas veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG. Nav ziņots, ka pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, pastāvīgi lietojot sildenafilu pa 80 mg trīs reizes dienā, būtu konstatētas klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG.

Pētījumā par vienreizējas, 100 mg lielas, perorālas sildenafila devas hemodinamiskiem efektiem 14 pacientiem ar smagu koronāro artēriju slimību (KAS) (stenoze >70 % vismaz vienā koronārajā artērijā) novērota vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās miera stāvoklī attiecīgi par 7 % un 6 % salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Vidējais sistoliskais asinsspiediens plaušu asinsritē bija pazeminājies par 9 %. Pētījumā pierādīts, ka sildenafils neietekmē sirds izsviedi un nepasliktina asins plūsmu stenozētajās koronārajās artērijās.

Dažiem pacientiem 1 stundu pēc 100 mg devas lietošanas, izmantojot *Farnsworth-Munsell* 100 nokrāsu testu, konstatēja vieglus un pārejošus krāsu (zilās/zaļās) izšķiršanas spējas traucējumus, bet 2 stundas pēc devas nekāda iedarbība vairs nebija konstatējama. Uzskata, ka šīs krāsu izšķiršanas spējas pārmaiņas ir saistītas ar PDE6 inhibīciju, tādējādi ietekmējot gaismas pārvadīšanas kaskādi tīklenē. Sildenafils redzes asumu un kontrasta jutīgumu neietekmē. Nelielā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar dokumentētu agrīnu, ar vecumu saistītu makulas deģenerāciju (n=9) sildenafils (atsevišķa 100 mg deva) būtiski neietekmēja redzes testus (redzes asums, Amslera režģis, krāsu izšķiršana luksofora simulācijas testā, Hamfrija perimetrs un fotostress).

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Intravenozā sildenafila efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju (PAH)*

Tiek lēsts, ka Revatio šķīduma injekcijām 10 mg deva nodrošinās 20 mg perorālai devai atbilstošu brīvā sildenafila un tā N-demetil-metabolīta kopējo iedarbību, un to summāros farmakoloģiskos efektus. Vērtējums balstās tikai uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu Farmakokinētiskās īpašības). Kāda nozīme ir vēlāk zemākai aktīvā N-demetil-metabolīta ekspozīcijai, ko novēro pēc atkārtotām intravenozām Revatio devām, nav zināms. Nav klīnisku pētījumu, kas pierādītu, ka abām zāļu formām būtu līdzvērtīga efektivitāte.

Pētījums A1481262 bija viena centra, atsevišķas devas, atklāts pētījums, lai novērtētu vienas atsevišķas, bolus injekcijas veidā ievadītas sildenafila devas (10 mg) drošumu, panesību un farmakokinētiku PAH pacientiem, kas jau lietoja perorālo Revatio pa 20 mg trīs reizes dienā un kuri pie šādas devas bija stabili.

Pavisam pētījumā tika iekļauti un to pabeidza 10 PAH pacienti. Astoņi pacienti lietoja bosentānu, un viens pacients papildus bosentānam un Revatio lietoja treprostinilu. 30, 60, 120, 180 un 360 minūtes pēc devas ievadīšanas sēdus un stāvus reģistrēts asinsspiediens un sirdsdarbības frekvence. Sēdus stāvoklī vislielākās vidējās asinsspiediena novirzes no sākuma līmeņa bija 1 stundu pēc devas ievadīšanas, t.i., −9,1 mmHg (SD±12,5) un −3,0 mmHg (SD±4,9) no, attiecīgi, sistoliskā un diastoliskā spiediena. Sistoliskā un diastoliskā asins spiediena vidējās posturālās svārstības šai laikā bija nelielas (<10 mmHg) un pēc 2 stundām tuvojās sākotnējam līmenim.

*Perorālā sildenafila efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju (PAH)*

Veikts randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 278 pacienti ar primāru pulmonālu hipertensiju, saistaudu slimības izraisītu PAH un pēc iedzimtas sirdskaites operācijas attīstījušos PAH. Pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo, sildenafils 20 mg, sildenafils 40 mg vai sildenafils 80 mg trīs reizes dienā. No 278 randomizētiem pacientiem 277  saņēma vismaz 1 pētījuma preparāta devu. Pētījuma populāciju veidoja 68 vīrieši (25 %) un 209 sievietes (75 %), kuru vidējais vecums bija 49 gadi (diapazons: 18−81 gads) un pirms pētījuma 6 minūšu iešanas testā noietais attālums bija no 100 līdz 450 metriem, ieskaitot (vidēji: 344 metri). 175 iekļautiem pacientiem (63 %) bija diagnosticēta primāra pulmonāla hipertensija, 84 (30 %) bija diagnosticēta saistaudu slimības izraisīta PAH un 18 (7 %) pacientiem bija diagnosticēta pēc iedzimtas sirdskaites operācijas attīstījusies PAH. Lielākā daļa pacientu sākotnēji bija ar PVO II funkcionālo klasi (107/277, 39 %) vai III (160/277, 58 %) ar vidējo sākotnējo 6 minūšu laikā noieto attālumu attiecīgi 378 metri un 326 metri; mazāk pacientu bija ar I klasi (1/277, 0,4 %) vai IV (9/277, 3 %). Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem kreisā sirds kambara izsviedes frakcija bija <45 % vai kreisā sirds kambara kardiomiocītu saīsināšanās frakcija bija <0,2.

Sildenafils (vai placebo) tika pievienots līdzšinējai pacientu terapijai, kas varēja sastāvēt no antikoagulantu, digoksīna, kalcija kanālu blokatoru, diurētisku līdzekļu vai skābekļa kombinācijas. Nebija atļauts papildus terapijā lietot prostaciklīnu, prostaciklīna analogus un endotelīna receptoru antagonistus, kā arī izmantot arginīna piedevu. Pacienti, kuriem bosentāna terapija bija neveiksmīga, tika izslēgti no pētījuma.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 6 minūšu iešanas testa rezultāti (*6-minutes walk distance*, 6MWD) pētījuma 12.nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Visās 3 sildenafila grupās tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6MWD pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. Attiecībā pret placebo koriģēts, šis 6MWD pieaugums bija 45 metri (p<0,0001), 46 metri (p<0,0001) un 50 metri (p<0,0001) attiecīgi sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās. Būtiskas atšķirības starp dažādu sildenafila devu efektivitāti nebija. Pacientiem ar sākuma stāvokli 6MWD < 325 m, lielāka efektivitāte tika novērota pie augstākām devām (attiecībā pret placebo koriģēts, šis pieaugums 20 mg, 40 mg un 80 mg TID devām bija attiecīgi 58 metri, 65 metri un 87 metri).

Analizējot pēc PVO funkcionālās klases, statistiski nozīmīgs 6MWD pieaugums tika novērots 20 mg lietotāju grupā. Attiecībā pret placebo koriģēts, II un III funkcionālās klases grupā šis pieaugums bija attiecīgi 49 metri (p=0,0007) un 45 metri (p=0,0031).

Spēja noiet lielāku 6MWD izpaudās pēc 4 ārstēšanās nedēļām, un šis efekts pētījuma 8. un 12. nedēļā bija saglabājies. Rezultāti apakšgrupās kopumā bija līdzvērtīgi, atbilstoši etioloģijai (primāra un saistaudu slimības izraisīta PAH), PVO funkcionālai klasei, dzimumam, rasei, lokalizācijai, vidējam pulmonālam arteriālam spiedienam (mPAP) un PVRI.

Visās sildenafila grupās, salīdzinājumā ar placebo grupu, pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP) un pulmonālā vaskulārā rezistence (PVR). Sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz mPAP, placebo koriģēts, bija attiecīgi −2,7 mmHg (p=0,04), -3,0 mmHg (p=0,01) un -5,1 mmHg (p<0,0001) . Sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz PVR, placebo koriģēts, bija attiecīgi -178 dini.sec/cm5 (p=0,0051), -195 dini.sec/cm5 (p=0,0017) un -320 dini.sec/cm5(p<0,0001). PVR procentuālais samazinājums 12. nedēļā, lietojot sildenafilu 20 mg, 40 mg un 80 mg (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) bija salīdzinoši lielāks nekā sistēmiskās vaskulārās rezistences (SVR) samazinājums (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Sildenafila ietekme uz mirstību nav zināma.

Procentuāli lielākai daļai pacientu katrā sildenafila devas grupā (t.i., 28 %, 36 % un 42 % pacientu, kas saņēma sildenafilu attiecīgi devās pa 20 mg, 40 mg un 80 mg TID), 12.nedēļā uzrādīja uzlabošanos vismaz vienā PVO funkcionālā klasē, salīdzinājumā ar placebo (7 %). Attiecīgie koeficienti bija 2,92 (p = 0,0087), 4,32 (p = 0,0004) un 5,75 (p <0,0001).

*Ilgtermiņa izdzīvošanas dati iepriekš neārstētu pacientu populācijā*

Pacienti, kuri bija iesaistīti pivotālā pētījumā, piedalījās šī pētījuma atklātā ilgtermiņa pagarinājumā. Pēc 3 gadiem 87 % pacientu saņēma 80 mg devu TID. Kopumā pivotālā pētījumā ar Revatio tika ārstēti 207 pacienti, un viņu ilgtermiņa izdzīvošanas statuss tika izvērtēts ne mazāk kā 3 gadus. Šajā populācijā izdzīvošana 1, 2 un 3 gadus pēc Kaplāna- Meiera novērtējuma bija attiecīgi 96 %, 91 % un 82 %. Pacientiem ar PVO II funkcionālo klasi izdzīvošanas rādītāji pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 99 %, 91 % un 84 %, un pacientiem ar PVO III funkcionālo klasi attiecīgi 94 %, 90 % un 81 %.

*Perorālā sildenafila efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar PAH (kombinācijā ar epoprostenolu)*

Veikts randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 267 pacienti ar PAH, kuru stāvoklis tika stabilizēts ar intravenozi ievadāmu epoprostenolu. PAH pacientu grupā tika iekļauti pacienti ar primāro pulmonālo arteriālo hipertensiju (212/267, 79 %) un saistaudu slimības izraisītu PAH (55/267, 21 %). Iekļaujot pētījumā, lielākā daļa pacientu bija ar PVO II funkcionālo klasi (68/267, 26 %) vai III funkcionālo klasi (175/267, 66 %); daži pacienti bija ar I funkcionālo klasi (3/267, 1 %) vai IV funkcionālo klasi (16/267, 6 %); daži pacienti (5/267, 2 %), kuriem PVO klase nebija zināma. Pacienti bija randomizēti sildenafila vai placebo grupā (fiksētu devu titrēšanā sākot ar 20 mg, 40 mg un tad 80 mg trīs reizes dienā, atbilstoši panesamībai), kad tika lietota kombinācija ar intravenozi ievadāmu epoprostenolu.

Primārais efektivitātes galapunkts 6 minūšu iešanas testā mainījās no sākumstāvokļa 16.nedēļā. Sildenafila grupā tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6 minūšu laikā noietā attāluma pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. 26 m iešanas distances testā vidējais placebo koriģētais pieaugums bija sliktāks nekā sildenafila grupā (95 % TI: 10,8; 41,2) (p=0,0009). Iekļaujot pētījumā, pacientiem, kuriem iešanas distance bija >325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 38,4 metri bija sildenafila grupā; pacientiem, kuriem iešanas distance bija <325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 2,3 metri bija placebo grupā. Pacientiem ar primāro PAH ārstēšanas efekts bija 31,1 metri salīdzinot ar saistaudu slimības izraisītu PAH, kur ārstēšanas efekts bija 7,7 metri. Atšķirība randomizēto apakšgrupu rezultātā varēja rasties nejauši, ņemot vērā ierobežoto pacientu skaitu.

Sildenafila grupā salīdzinājumā ar placebo grupu pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP). Vidējais placebo koriģētais terapijas efekts −3,9 mmHg bija labāks sildenafila grupā (95% TI:-5,7, -2,1) (p=0,00003). Sekundārais efektivitātes galapunkts bija laiks līdz klīniskā stāvokļa pasliktināšanās brīdim, kas ir definēts kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam novērotajam klīniskās pasliktināšanās notikumam (nāve, plaušu transplantācija, terapijas ar bosentānu uzsākšana vai klīniskā pasliktināšanās, kas prasa izmaiņas epoprostenola terapijā). Ārstēšana ar sildenafilu ievērojami aizkavēja PAH klīnisko pasliktināšanos, salīdzinot ar placebo grupu (p=0,0074). Placebo grupā klīniskās pasliktināšanās gadījumus novēroja 23 subjektiem (17,6 %) salīdzinot ar 8 subjektiem (6,0 %) sildenafila grupā.

*Ilgtermiņa izdzīvošanas dati pētījumā ar epoprostenola lietošanu*

Pacienti, kuri bija iesaistīti epoprostenola papildterapijas pētījumā, bija piemēroti iesaistīšanai ilgstošā, atklātā pētījuma pagarinājumā. Pēc 3 gadiem 68 % pacientu saņēma 80 mg devu TID. Kopumā sākotnējā pētījumā ar Revatio tika ārstēti 134 pacienti, un viņu ilgtermiņa izdzīvošanas statuss tika novērtēts vismaz 3 gadus. Šajā populācijā Kaplāna-Meijera izdzīvošanas novērtējums pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 92 %, 81 % un 74 %.

Drošums un efektivitāte pieaugušiem PAH pacientiem (lietojot kombinācijā ar bosentānu)

Ir veikts randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums 103 klīniski stabiliem PAH pacientiem (WHO II un III funkcionālā klase), kuri vismaz trīs mēnešus bija ārstēti ar bosentānu. Šie PAH pacienti ietvēra gan pacientus ar primāru PAH, gan ar saistaudu slimību saistītu PAH. Pacientiem randomizēti tika nozīmēta placebo vai sildenafila (pa 20 mg trīs reizes dienā) lietošana kombinācijā ar bosentānu (62,5–125 mg divas reizes dienā). Primārais efektivitātes galauzstādījums bija 12. nedēļā novērotās *6MWD* testa rezultāta pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Iegūtie rezultāti rāda, ka, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, novēroto vidējo *6MWD* testa rezultātu atšķirība pēc 20 mg sildenafila devu un placebo lietošanas nav nozīmīga (pārmaiņas bija attiecīgi 13,62 m (95% TI: -3,89 līdz 31,12) un 14,08 m (95% TI: -1,78 līdz 29,95)).

Tika novēroti atšķirīgi *6MWD* testa rezultāti, ko sasniedza pacienti ar primāru PAH un ar saistaudu slimību saistītu PAH. Pacientiem ar primāru PAH (n = 67) vidējās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli sildenafila un placebo grupā bija attiecīgi 26,39 m (95% TI: 10,70 līdz 42,08) un 11,84 m (95% TI: -8,83 līdz 32,52). Savukārt pacientiem, kuriem bija ar saistaudu slimību saistīta PAH (n = 36), vidējās pārmaiņas, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, sildenafila un placebo grupā bija attiecīgi -18,32 m (95% TI: -65,66 līdz 29,02) un 17,50 m (95% TI: -9,41 līdz 44,41).

Kopumā nevēlamās blakusparādības abās terapijas grupās (sildenafila un bosentāna kombinācijas grupā salīdzinājumā ar bosentāna monoterapijas grupu) parasti bija līdzīgas un atbilda monoterapijas veidā lietota sildenafila drošuma īpašībām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz mirstību pieaugušajiem ar PAH

Pētījums, kurā noteica dažādu sildenafila devu ietekmi uz mirstību pieaugušajiem ar PAH, tika veikts pēc tam, kad tika novērots lielāks mirstības risks pediatriskiem pacientiem, kuri lietoja lielu sildenafila devu TID, pamatojoties uz ķermeņa masu, salīdzinājumā ar tiem, kuri lietoja mazāku devu pediatriskā klīniskā pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā.

Pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu pētījums, kurā piedalījās 385 pieaugušie ar PAH. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1 vienā no trim devu grupām (5 mg TID (4 reizes mazāka deva par ieteicamo devu), 20 mg TID (ieteicamā deva) un 80 mg TID (4 reizes lielāka deva par ieteicamo devu)). Kopumā lielākā daļa pētāmo personu ar PAH nebija iepriekš saņēmusi ārstēšanu (83,4%). Lielākajai daļai pētāmo personu PAH etioloģija bija idiopātiska (71,7%). Visbiežāk sastopamā PVO funkcionālā klase bija III klase (57,7% pētāmo personu). Visas trīs terapijas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz iepriekšējas PAH terapijas un PAH etioloģijas demogrāfisko sākuma stāvokli, kā arī PVO funkcionālās klases kategorijām.

Mirstības rādītāji bija 26,4% (n=34), lietojot 5 mg devu TID, 19,5% (n=25), lietojot 20 mg devu TID un 14,8% (n=19) ar 80 mg devu TID.

Pediatriskā populācija

*Jaundzimušo persistējoša plaušu hipertensija*

Randomizēts, dubultmaskēts, divu grupu, paralēlu grupu, placebo kontrolēts pētījums tika veikts 59 jaundzimušajiem, kam bija jaundzimušo persistējoša plaušu hipertensija (*persistent pulmonary hypertension of the newborn –* PPHN) vai hipoksiska elpošanas mazspēja (*hypoxic respiratory failure –* HRF) un PPHN risks ar oksigenācijas indeksu (OI) >15 un <60. Pētījuma primārais mērķis bija izvērtēt intravenoza sildenafila efektivitāti un drošumu, lietojot to papildus inhalējamam slāpekļa oksīdam (iNO), salīdzinot ar iNO vienu pašu.

Citi primārie mērķa kritēriji bija ārstēšanas neveiksmes rādītājs, ko definēja kā nepieciešamību pēc papildu PPHN ārstēšanas, nepieciešamību pēc ekstrakorporālās membrānas oksigenācijas (*extracorporeal membrane oxygenation –* ECMO) vai nāve pētījuma laikā; un iNO terapijas saņemšanas laiks pēc i.v. pētāmo zāļu uzsākšanas pacientiem bez ārstēšanas neveiksmes. Atšķirība ārstēšanas neveiksmes rādītājā nebija statistiski nozīmīga starp abām ārstēšanas grupām (27,6% un 20,0% attiecīgi iNO + i.v. sildenafila grupā un iNO + placebo grupā). Pacientiem bez ārstēšanas neveiksmes vidējais iNO terapijas saņemšanas laiks pēc i.v. pētāmo zāļu saņemšanas bija vienāds – aptuveni 4,1 diena abās ārstēšanas grupās.

Nevēlamās blakusparādības, kurām nepieciešama steidzama āsrtēšana, un smagas blakusparādības tika ziņotas attiecīgi 22 (75,9%) un 7 (24,1%) pētāmām personām iNO + i.v. sildenafila terapijas grupā un attiecīgi 19 (63,3%) un 2 (6,7%) pētāmām personām iNO + placebo grupā. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kurām nepieciešama steidzama ārstēšana, bija hipotensija (8 [27,6%] pētāmām personām), hipokaliēmija (7 [24,1%] pētāmām personām), anēmija un zāļu atcelšanas sindroms (katrs 4 [13,8%] pētāmām personām) un bradikardija (3 [10,3%] pētāmām personām) iNO + i.v. sildenafila ārstēšanas grupā un pneimotorakss (4 [13,3%] pētāmām personām), anēmija, tūska, hiperbilirubinēmija, palielināts C reaktīvais proteīns un hipotensija (katrs 3 [10,0%] pētāmām personām) iNO + placebo ārstēšanas grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Sildenafila vidējā absolūtā perorālā biopieejamība ir 41 % (diapazonā no 25−63 %). Pētījumā A1481262 novērots Cmax − 248 ng/ml, CL − 30,3 l/h un AUC (0−8) − 330 ng h/ml. N-demetil-metabolīta Cmax bija 30,8 ng/ml un AUC (0−8) − 147 ng h/ml.

Izkliede

Sildenafila vidējais izplatības tilpums stabilā stāvoklī (VSS) ir 105 l, kas liecina par izplatīšanos audos. Lietojot iekšķīgi 20 mg trīs reizes dienā, sildenafila maksimālā kopējā koncentrācija plazmā vidēji ir aptuveni 113 ng/ml. Sildenafils un tā galvenais cirkulējošais N-desmetil metabolīts aptuveni 96 % saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanās ar olbaltumvielām nav atkarīga no medikamenta koncentrācijas.

Biotransformācija

Sildenafilu noārda galvenokārt aknu mikrosomu izoenzīmi CYP3A4 (galvenais ceļš) un CYP2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš). Galvenais asinsritē cirkulējošais metabolīts rodas sildenafila N-demetilācijas rezultātā. Šim metabolītam piemīt tāds pats selektivitātes profils pret fosfodiesterāzēm kā sildenafilam, untā iedarbības spēks uz PDE5 *in vitro* ir aptuveni 50 % no sildenafila iedarbības spēka. N-desmetil metabolīts tiek tālāk metabolizēts, tā terminālās eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4 stundas. Pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, lietojot perorālo sildenafilu pa 20 mg trīs reizes dienā, N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā ir aptuveni 72 % (nodrošinot 36 % no sildenafila farmakoloģiskās darbības). Kādā mērā tas nosaka zāļu efektivitāti, nav zināms. Veseliem brīvprātīgajiem N-demetil-metabolīta līmenis plazmā pēc sildenafila intravenozas ievadīšanas ir ievērojami zemāks nekā pēc perorālām devām. Stabila plazmas koncentrācija N‑demetil-metabolītam ir aptuveni 16 % intravenozai devai un 61 % perorālai devai.

Eliminācija

Sildenafila kopējais klīrenss no organisma ir 41 l/h ar eliminācijas pusperiodu terminālā fāzē 3−5 stundas. Pēc perorālas vai intravenozas ievadīšanas sildenafils tiek izvadīts metabolītu veidā galvenokārt ar izkārnījumiem (aptuveni 80 % no perorāli ievadītās devas) un mazāk ar urīnu (aptuveni 13 % no perorāli ievadītās devas).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

*Gados vecāki cilvēki*

Veseliem, gados vecākiem (65 gadi vai vecāki) brīvprātīgajiem konstatēja samazinātu sildenafila klīrensu, rezultātā sildenafila un tā aktīvā N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā bija par aptuveni 90 % augstāka nekā gados jaunākiem (18-45 gadi) veseliem brīvprātīgajiem. Attiecīgais brīvā sildenafila līmenis plazmā bija par 40 % augstāks, jo ar vecumu mainās saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

*Nieru mazspēja*

Brīvprātīgajiem ar vieglas vai mērenas pakāpes (kreatinīna klīrenss = 30−80 ml/min) nieru mazspēju sildenafila farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas 50 mg devas uzņemšanas bija neizmainīta. Brīvprātīgajiem ar izteiktu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sildenafila klīrenss bija samazināts, kas izpaudās kā AUC un Cmax pieaugums par attiecīgi 100 % un 88 % salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez nieru bojājuma. Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un Cmax rādītāji subjektiem ar izteiktu nieru bojājumu bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 200 % un 79 % salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu nieru funkciju.

*Aknu mazspēja*

Brīvprātīgajiem ar vieglas vai vidējas pakāpes aknu cirozi (A un B klases pēc *Child-Pugh*) sildenafila klīrenss bija samazināts, kā rezultātā, salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez aknu bojājuma, viņiem bija palielināts AUC (85 %) un Cmax (47 %). Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un Cmax rādītāji subjektiem ar cirozi bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 154 % un 87 % salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu aknu funkciju. Pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem sildenafila farmakokinētika nav pētīta.

*Populācijas farmakokinētika*

Pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju pētāmo perorālo devu robežās 20−80 mg trīs reizes dienā vidējās koncentrācijas vienmērīgas izplatības fāzē bija par 20−50% augstākas nekā veseliem brīvprātīgajiem. Cmin, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem, bija divas reizes lielāks. Abi šie rezultāti liecina, ka pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgiem ir mazāk intensīvs sildenafila klīrenss un/vai lielāka perorālā biopieejamība.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurku mazuļiem, kas bija pre- un postnatāli ārstēti ar 60 mg/kg sildenafila, ekspozīcijā, kas ir aptuveni piecdesmit reizes lielāka nekā intravenozā ekspozīcija cilvēkam, ievadot 10 mg trīs reizes dienā, tika novērots samazināts metiena lielums, samazināts mazuļa svars 1. dienā un samazināta 4-dienu dzīvildze. Efekti neklīniskajos pētījumos tika atzīmēti ekspozīcijās, kas bija pietiekoši pārākas par maksimālo ekspozīciju cilvēkiem, tā norādot uz mazu saistību ar klīnisko pielietošanu.

Dzīvniekiem pie klīniski nozīmīgas iedarbības netika novērotas blakusparādības ar iespējamu nozīmi klīniskajā lietošanā, kādas nav novērotas arī klīniskajos pētījumos.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Glikoze

Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai intravenoziem šķīdinātājiem (izņemot 6.6. apakšpunktā minētos).

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Katrā iepakojumā ir viens caurspīdīgs, I tipa stikla 20 ml flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni, ko sedz alumīnija vāciņš.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šīs zāles pirms lietošanas nav jāšķīdina vai jāatšķaida.

Viens 20 ml flakons satur 10 mg sildenafila (citrāta formā). Ieteicamās 10 mg devas ievadīšanai nepieciešami 12,5 ml šķīduma, kas jāievada intravenozi bolus injekcijas veidā.

Ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā saderība ar šādiem šķīdinātājiem:

5 % glikozes šķīdums

nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums

Ringera- laktāta šķīdums

5 % glikozes/ 0,45 % nātrija hlorīda šķīdums

5 % glikozes/ Ringera- laktāta šķīdums

5 % glikozes/ 20 mEq kālija hlorīda šķīdums

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nīderlande

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/318/002

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005. gada 28. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 23. septembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Revatio 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Pēc izšķīdināšanas katrs mililitrs iekšķīgi lietojamas suspensijas satur 10 mg sildenafila (sildenafil) (citrāta veidā).

Viena pudele pagatavotas suspensijas iekšķīgai lietošanai (112 ml) satur 1,12 g sildenafila (sildenafil) (citrāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Katrs mililitrs izšķīdinātas iekšķīgi lietojamas suspensijas satur 250 mg sorbīta.

Katrs mililitrs izšķīdinātas iekšķīgi lietojamas suspensijas satur 1 mg nātrija benzoāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulveris.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Pieaugušie

II un III funkcionālās klases (PVO) pulmonālas arteriālas hipertensijas pieaugušu pacientu ārstēšanai, lai uzlabotu slodzes kapacitāti. Efektivitāte pierādīta pacientiem ar primāru pulmonālu hipertensiju un pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar saistaudu slimību.

Pediatriskā populācija

Pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem. Ir pierādīta efektivitāte attiecībā uz uzlabotu slodzes toleranci vai plaušu hemodinamiku pacientiem ar primāru plaušu hipertensiju un plaušu hipertensiju, kas saistīta ar iedzimtu sirds slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšanu jāuzsāk un jākontrolē ārstam, kuram ir pieredze pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanā. Ja, neskatoties uz Revatio lietošanu, klīniskais stāvoklis pasliktinās, tad jāapsver alternatīvas terapijas iespējas.

Devas

*Pieaugušajiem*

Ieteicamā deva ir 20 mg trīs reizes dienā (*ter in die*; TID). Ja pacients ir aizmirsis lietot Revatio, tad ārstiem jāiesaka lietot Revatio, tiklīdz tas ir iespējams, un tad jāturpina lietot parastās devas. Pacienti nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu aizmirsto.

*Pediatriskā populācija (vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem)*

Pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ieteicamā deva ir 10 mg (1 ml pagatavotās suspensijas) 3 reizes dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 20 kg, un 20 mg (2 ml pagatavotās suspensijas vai 1 tablete) 3 reizes dienā pacientiem ar ķermeņa masu > 20 kg. Pediatriskiem pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju (PAH) nedrīkst lietot augstākas devas nekā rekomendēts (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

*Lietošana kopā ar citām zālēm*

Kopumā, jebkura devas pielāgošana jāveic tikai pēc rūpīga ieguvuma-riska līdzsvara izvērtēšanas. Zemākas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā būtu apsverama, ja sildenafilu lieto pacients, kurš jau saņem CYP3A4 inhibitorus, kā, piemēram, eritromicīnu vai sahinavīru. Zemākas devas pielāgošana līdz 20 mg vienu reizi dienā ieteicama gadījumā, ja vienlaikus lieto stipras iedarbības CYP3A4 inhibitorus kā, piemēram, klaritromicīnu, telitromicīnu un nefazodonu. Par sildenafila vienlaikus lietošanu ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem skatīt 4.3. apakšpunktu. Sildenafila devas pielāgošana var būt nepieciešama, ja to lieto vienlaikus ar CYP3A4 inducētājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

*Gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadiem)*

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskā efektivitāte, kas noteikta pēc 6 minūšu iešanas testa, gados vecākiem pacientiem var būt zemāka.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp smagas pakāpes nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tikai tad, ja terapija nav labi panesama, pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas, jāapsver samazinātas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh*) sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tikai tad, ja terapija netiek labi panesta, pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas, jāapsver samazinātas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā.

Revatio ir kontrindicēts pacientiem ar smagas pakāpes aknu bojājumu (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija (bērni līdz 1 gada vecumam un jaudzimušie)*

Ārpus reģistrētām indikācijām, sildenafilu nedrīkst lietot jaundzimušajiem ar jaundzimušo persistējošu plaušu hipertensiju, jo risks pārsniedz ieguvumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Revatio drošums un efektivitāte citos apstākļos bērniem līdz 1 gada vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Terapijas pārtraukšana

Ierobežoti dati nosaka, ka pēkšņa Revatio lietošanas pārtraukšana nesaistās ar atgriezenisku pulmonālās arteriālās hipertensijas pasliktināšanos. Tomēr, lai izvairītos no iespējamas pēkšņas klīniskā stāvokļa pasliktināšanās zāļu atcelšanas laikā, apsverama pakāpeniska devas samazināšana. Terapijas pārtraukšanas periodā ieteicams pastiprināt uzraudzību.

Lietošanas veids

Revatio pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir paredzēta iekšķīgai lietošanai. Pagatavota iekšķīgi lietojama suspensija (balta suspensija ar vīnogu aromātu) jālieto ar 6 līdz 8 stundu intervālu maltītes laikā vai starp ēdienreizēm.

Pirms nepieciešamās devas paņemšanas pudeli enerģiski sakratīt vismaz 10 sekundes.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Kombinācija ar slāpekļa oksīda donoriem (piemēram, amilnitrītu) vai nitrātiem jebkurā formā nitrātu hipotensīvā efekta dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Guanilātciklāzes stimulatoru, kā riociguats, vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā sildenafilu, ir kontrindicēta, jo pastāv simptomātiskas hipotensijas rašanās iepējamība (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Kombinācija ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, ritonavīru) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem nearterītiskās priekšējās išēmiskās optiskās neiropātijas (NPION) dēļ ir redzes zudums vienā acī, neskatoties uz to, vai šī epizodei ir vai nav bijusi saistībā ar iepriekšēju PDE5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sildenafila lietošanas drošums nav pētīts un tādēļ tā lietošana ir kontrindicēta sekojošām pacientu grupām:

Smagas pakāpes aknu darbības traucējumi,

nesen pārciests insults vai miokarda infarkts,

smaga hipotensija (asinsspiediens <90/50 mmHg) terapijas uzsākšanas brīdī.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Revatio efektivitāte nav tikusi noteikta pacientiem ar smagu pulmonālo arteriālo hipertensiju (IV funkcionālā klase). Ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, jāapsver terapija, kas rekomendēta šīs slimības smagas stadijas ārstēšanai (piemēram, epoprostenols) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Sildenafila ieguvuma/riska attiecība nav noteikta pacientiem ar I funkcionālās klases (PVO) pulmonālo arteriālo hipertensiju.

Ir veikti pētījumi par sildenafila lietošanu primārās (idiopātiskās) pulmonālās arteriālās hipertensijas gadījumā, kā arī pie primārās PAH formām, kas saistītas ar saistaudu slimību vai iedzimtu sirds slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sildenafilu neiesaka citu PAH formu ārstēšanai.

Ilgtermiņa pediatriskā pētījuma pagarinājumā palielināts nāves gadījumu skaits tika novērots pacientiem, kuri lietoja augstākas devas nekā rekomendēts. Tādēļ pediatriskiem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot augstākas devas nekā rekomendēts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Retinitis pigmentosa

Sildenafila lietošanas drošums nav pētīts pacientiem ar zināmu pārmantotu deģeneratīvu tīklenes slimību, piemēram, *retinitis pigmentosa* (nelielai daļai šo pacientu ir tīklenes fosfodiesterāžu ģenētisks defekts), tādēļ šiem pacientiem sildenafila lietošana nav ieteicama.

Vazodilatācijas efekts

Nozīmējot sildenafilu, ārstam rūpīgi jāizvērtē, vai pacientiem ar noteiktiem stāvokļiem, piemēram, pacientiem ar hipotensiju, pacientiem ar šķidruma zudumu, izteiktu kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju vai veģetatīvu disfunkciju, varētu negatīvi ietekmēt sildenafila viegls līdz mēreni izteikts vazodilatācijas efekts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā riska faktori

Sildenafila lietošanas pēcreģistrācijas periodā vīriešiem ar erektilu disfunkciju, saņemti ziņojumi par smagiem kardiovaskulāriem notikumiem, ieskaitot miokarda infarktu, nestabilu stenokardiju, pēkšņu kardiālu nāvi, ventrikulāru aritmiju, cerebrovaskulāru hemorāģiju, tranzitoru išēmisku lēkmi, hipertensiju un hipotensiju, kas laika ziņā sakrituši ar sildenafila lietošanu. Lielākai daļai, taču ne visiem no šiem pacientiem jau iepriekš bijuši kardiovaskulāras slimības riska faktori. Liela daļa šo atgadījumu notikuši dzimumakta laikā vai tūliņ pēc tā, bet daži radušies drīz pēc sildenafila lietošanas, vēl nestājoties dzimumattiecībās. Nav iespējams precīzi pateikt, vai šie atgadījumi ir tieši saistīti ar sildenafila lietošanu, vai radušies citu faktoru ietekmē.

Priapisms

Sildenafils lietojams piesardzīgi pacientiem, kam ir dzimumlocekļa anatomiska deformācija (piemēram, angulācija, kavernozā fibroze vai *Peyronie’s* slimība), kā arī pacientiem, kam ir kāds no stāvokļiem, kurš var veicināt priapismu (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikēmija).

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par ilgstošu erekciju un priapismu sildenafila lietošanas laikā. Ja erekcija ilgst vairāk kā 4 stundas, pacientam nekavējoties jālūdz medicīniska palīdzība. Ja priapismu neārstē nekavējoties, var tikt bojāti dzimumlocekļa audi un rasties neatgriezeniska impotence (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vazo-okluzīvas krīzes pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju

Sildenafilu nedrīkst lietot pacientiem ar plaušu hipertensiju, kuru izraisa sirpjveida šūnu anēmija. Klīniskajā pētījumā vazo-okluzīvo krīžu gadījumi, kas prasīja hospitalizāciju, Revatio pacientiem bija biežāk nekā tiem, kuri saņēma placebo, kā rezultātā pētījumu vajadzēja priekšlaicīgi pārtraukt.

Redzes defekti

Ir saņemti spontānie ziņojumi par redzes traucējumiem, kas tika saistīti ar sildenafila un citu PDE5 inhibitoru lietošanu. Ir saņemti spontānie ziņojumi un ziņojumi no novērojuma pētījuma par nearterītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju, kas ir reti sastopams stāvoklis, un kas tika saistīts ar sildenafila un citu PDE5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēkšņa redzes traucējuma gadījumā jāpārtrauc zāļu lietošana un jāapsver alternatīva terapija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Alfa blokatori

Sildenafila un alfa blokatoru vienlaikus lietošana nedaudziem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lai samazinātu posturālās hipotensijas rašanās iespēju, pacientam, kurš saņem alfa blokatoru terapiju, pirms sildenafila terapijas sākuma jābūt hemodinamiski stabilam. Ārstam jāizskaidro pacientam, ko darīt, ja viņam rodas posturālās hipotensijas simptomi.

Asinsreces traucējumi

Pētījumi *in vitro* ar cilvēka trombocītiem rāda, ka sildenafils potencē nātrija nitroprusīda spēju kavēt agregāciju. Trūkst ziņu par sildenafila lietošanas drošumu slimniekiem ar asinsreces traucējumiem vai aktīvu peptisku čūlu. Tāpēc šādiem pacientiem sildenafils lietojams pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas.

Vitamīna K antagonisti

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem var būt potenciāli palielināts asiņošanas risks, ja sildenafilu uzsāk lietot pacientiem, kas jau lieto K vitamīna antagonistus, galvenokārt pacientiem ar saistaudu slimības izraisītu sekundāru pulmonālo arteriālo hipertensiju.

Vēnu okluzīva slimība

Nav pieejami dati par sildenafilu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar pulmonālo vēnu okluzīvu slimību. Tomēr, šādiem pacientiem, lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnus), ir bijuši dzīvību apdraudoši plaušu tūskas gadījumi. Tātad, ja lietojot sildenafilu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver iespējama saistība ar vēnu okluzīvu slimību.

Informācija par palīgvielu

Revatio 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur sorbītu, kas ir fruktozes avots. Pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību nevajadzētu lietot šīs zāles.

Revatio 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur 1 mg nātrija benzoātu katrā mililitrā izšķīdinātas iekšķīgi lietojamas suspensijas. Benzoāti var paaugstināt nekonjugētā bilirubīna līmeni, aizvietojot bilirubīnu no albumīna, kas var pastiprināt jaundzimušo dzelti. Jaundzimušo hiperbilirubinēmija var izraisīt kodolu dzelti (nekonjugētā bilirubīna nogulsnējumi smadzeņu audos) un encefalopātiju.

Revatio 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā izšķīdinātas iekšķīgi lietojamas suspensijas. Pacientus ar zemu nātrija daudzumu diētā var informēt, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

Sildenafila lietošana kombinācijā ar bosentānu

Sildenafila efektivitāte pacientiem, kuri jau saņem bosentānu, Nav pārliecinoši pierādīta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana ar citiem PDE5 inhibitoriem

Sildenafila drošums un efektivitāte, lietojot vienlaikus ar citiem PDE5 inhibitoriem, ieskaitot Viagra, PAH pacientiem nav pētīti, un šāda kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*Citu zāļu ietekme uz sildenafilu*

Pētījumi *in vitro*

Sildenafila metabolisms noris, galvenokārt piedaloties citohroma P450 (CYP) izoformām 3A4 (metabolisma nozīmīgākais ceļš) un 2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš). Šī iemesla dēļ minēto izoenzīmu inhibitori var samazināt sildenafila klīrensu un šo izoenzīmu inducētāji var palielināt sildenafila klīrensu. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktā.

Pētījumi *in vivo*

Perorāla sildenafila lietošana vienlaikus ar epoprostenola intravenozu ievadīšanu ir novērtēta klīniskos pētījumos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafila drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar citām zālēm pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai (piemēram, ambrisentānu, iloprostu), kontrolētos klīniskos pētījumos nav vērtēti. Tādēļ šāda kombinācija lietojama piesardzīgi.

Sildenafila drošums un efektivitāte kombinācijā ar citiem PDE5 inhibitoriem nav pētīti pacientiem ar pulmonālu arteriālo hipertensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskos pētījumos iegūto datu populācijas farmakokinētiskā analīze rāda, ka sildenafila klīrenss samazinās un/vai pieaug tā perorālā biopieejamība, ja vienlaikus tiek lietoti CYP3A4 substrāti vai CYP3A4 substrātu un beta blokatoru kombinācija. Šie bija vienīgie faktori ar statistiski nozīmīgu ietekmi uz sildenafila farmakokinētiku pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju. Pacientiem, kas pastāvīgi lietoja CYP3A4 substrātus vai CYP3A4 substrātus kopā ar beta blokatoriem, konstatēta attiecīgi par 43 % un 66 % lielāka ekspozīcija sildenafilam nekā pacientiem, kuri nesaņēma šīs klases zāles. Ekspozīcija sildenafilam, lietojot to pa 80 mg trīs reizes dienā, bija 5 reizes lielāka nekā tad, ja tika lietota deva 20 mg trīs reizes dienā. Šis koncentrācijas diapazons atbilst ekspozīcijas pieaugumam, kāds novērots speciālos zāļu mijiedarbības pētījumos ar CYP3A4 inhibitoriem (izņemot spēcīgākos CYP3A4 inhibitorus, kā ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs).

Šķiet, ka CYP3A4 inducētājiem ir būtiska ietekme uz sildenafila farmakokinētiku pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem, kas tika apliecināts *in vivo* mijiedarbības pētījumā ar CYP3A4 inducētāju bosentānu.

Veseliem brīvprātīgajiem 6 dienas nozīmējot sildenafilu pa 80 mg trīs reizes dienā vienlaikus ar bosentānu (mērens CYP3A4, CYP2C9 un iespējams arī CYP2C19 inducētājs) pa 125 mg divas reizes dienā (vienmērīgas koncentrācijas apstākļos), sildenafila AUC samazinājās par 63 %. Populācijas farmakokinētikas datu analīze par sildenafilu, kas iegūti klīniskajos pētījumos pieaugušiem PAH pacientiem, tostarp 12 nedēļu ilgā pētījumā, kurā vērtēts papildus stabilai bosentāna devai (62,5–125 mg divas reizes dienā) perorāli lietota sildenafila (20 mg trīs reizes dienā) drošums un efektivitāte, liecina par sildenafila iedarbības intensitātes samazināšanos pēc lietošanas vienlaikus ar bosentānu. Līdzīgi rezultāti novēroti arī veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafila efektivitāte rūpīgi jānovēro pacientiem, kuri vienlaikus lieto stiprus CYP3A4 inducētājus, piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, asinszāli un rifampicīnu.

Kombinācijā ar HIV proteāžu inhibitoru ritonavīru, kurš ir ļoti spēcīgs P450 inhibitors, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā) pievienojot sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu), sildenafila Cmax pieauga par 300 % (4 reizes) un sildenafila plazmas AUC − par 1000 % (11 reizes). Pēc 24 stundām sildenafila koncentrācija vēl arvien bija ap 200 ng/ml, kamēr, lietojot sildenafilu vienu pašu, tā ir ap 5 ng/ml. Tas atbilst zināmajam faktam, ka ritonavīram piemīt izteikta iedarbība uz ļoti daudziem P450 substrātiem. Ņemot vērā šos farmakokinētiskos rezultātus, sildenafila kombinācija ar ritonavīru pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaikus HIV proteāžu inhibitoram sahinavīram (CYP3A4 inhibitors) tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (1200 mg trīs reizes dienā) lietojot sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu), sildenafila Cmax palielinājās par 140 % un plazmas AUC − par 210 %. Sahinavīra farmakokinētiku sildenafils neietekmēja. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. apakšpunktā.

Lietojot vienreizēju, 100 mg lielu sildenafila devu vienlaikus ar eritromicīnu, mērenu CYP3A4 inhibitoru, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas), sildenafila sistēmiskā ekspozīcija (AUC) pieauga par 182 %. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2 apakšpunktā. Pētījumos ar brīvprātīgiem veseliem vīriešiem tika konstatēts, ka azitromicīnam (500 mg dienā 3 dienas pēc kārtas) nav nekādas ietekmes uz sildenafila AUC, Cmax, Tmax, eliminācijas ātruma konstanti vai uz sekojošo sildenafila un tā galvenā cirkulējošā metabolīta eliminācijas pusperiodu. Devas pielāgošana nav nepieciešama. Cimetidīns (800 mg), citohroma P450 inhibitors un nespecifisks CYP3A4 inhibitors, pēc 50 mg sildenafila lietošanas veseliem brīvprātīgajiem izraisīja sildenafila koncentrācijas plazmā paaugstināšanos par 56 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem, kā ketokonazolam un itrakonazolam, sagaidāmais efekts ir līdzīgs kā ritonavīram (skatīt 4.3. apakšpunktu). CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, klaritromicīnam, telitromicīnam un nefazodonam sagaidāmais efekts ir starp ritonavīra un CYP3A4 inhibitoru, kā, piemēram, sahinavīra vai eritromicīna efektu, kas pieņemams kā ekspozīcijas pieaugums par septiņām reizēm. Tādēļ, lietojot CYP3A4 inhibitorus, ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientu populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka beta blokatoru vienlaikus lietošana kombinācijā ar CYP3A4 substrātiem var radīt papildus sildenafila ekspozīcijas pieaugumu salīdzinājumā ar vienīgi CYP3A4 substrātu lietošanu.

Greipfrūtu sula, kas ir zarnu sienā norisošā CYP3A4 metabolisma vājš inhibitors, var izraisīt mērenu sildenafila koncentrācijas pieaugumu plazmā. Devas pielāgošana nav nepieciešama, taču vienlaikus sildenafila un greipfrūtu sulas lietošana netiek rekomendēta.

Antacīdo līdzekļu (magnija hidroksīda/alumīnija hidroksīda) atsevišķas devas neietekmēja sildenafila bioloģisko pieejamību.

Perorālo kontraceptīvo līdzekļu (30 μg etinilestradiola un 150 μg levonorgestrela) vienlaikus lietošana neietekmēja sildenafila farmakokinētiku.

Nikorandilam piemīt kālija kanālu aktivatora un nitrāta īpašības. Nitrāta komponenta dēļ tas var iesaistīties izteiktā mijiedarbībā ar sildenafilu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Sildenafila ietekme uz citām zālēm*

Pētījumi *in vitro*

Sildenafils ir vājš citohroma P450 izoformu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 (IC50>150 μM) inhibitors.

Nav datu par sildenafila mijiedarbību ar nespecifiskajiem fosfodiesterāzes inhibitoriem, piemēram, teofilīnu vai dipiridamolu.

Pētījumi *in vivo*

Lietojot sildenafilu (50 mg) kombinācijā ar tolbutamīdu (250 mg) vai varfarīnu (40 mg), nozīmīga mijiedarbība nav konstatēta, lai gan abu savienojumu metabolisms noris ar CYP2C9 piedalīšanos.

Sildenafilam nav būtiska efekta uz atorvastatīna ekspozīciju (AUC pieaugums 11 %), liecinot, ka sildenafilam nav klīniski nozīmīgas iedarbības uz CYP3A4.

Starp sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu) un acenokumarolu nekāda mijiedarbība nav novērota.

Sildenafils (50 mg) nepotencēja aspirīna (150 mg) izraisīto asins teces laika pagarināšanos.

Sildenafils (50 mg) nepotencēja alkohola hipotensīvo efektu veseliem brīvprātīgajiem, kuriem alkohola maksimālā koncentrācija asinīs vidēji bija 80 mg/dl.

Pētījumā veseliem brīvprātīgajiem sildenafils līdzsvara koncentrācijā (80 mg trīs reizes dienā) par 50 % paaugstināja bosentāna AUC (125 mg divas reizes dienā). Populācijas farmakokinētikas datu analīze pētījumā pieaugušiem PAH pacientiem ar bosentāna fona terapiju (62,5–125 mg divas reizes dienā) liecina, ka, lietojot to vienlaikus ar sildenafilu līdzsvara koncentrācijā (20 mg trīs reizes dienā), bosentāna AUC palielinās (20 % (95% TI: 9,8 - 30,8), salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem pēc vienlaicīgas sildenafila lietošanas 80 mg trīs reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Speciālā mijiedarbības pētījumā, amlodipīnu lietojošiem hipertensijas pacientiem vienlaikus lietojot sildenafilu (100 mg), novērota sistoliskā asinsspiediena papildus pazemināšanās guļus stāvoklī par 8 mmHg. Attiecīgi diastoliskais asinsspiediens guļus stāvoklī papildus pazeminājās par 7 mmHg. Šīs asinsspiediena papildus pazemināšanās bija līdzvērtīgas tām, kādas novēroja veseliem brīvprātīgajiem, kas saņēma sildenafilu vienu pašu.

Trijos specifiskos zāļu mijiedarbības pētījumos pacienti ar labdabīgo prostatas hiperplāziju (LPH), kas stabilizēta ar doksazosīna terapiju, saņēma alfa blokatoru doksazosīnu (4 mg un 8 mg) kombinācijā ar sildenafilu (25 mg, 50 mg vai 100 mg). Šajās pētījuma populācijās konstatēta vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena papildus pazemināšanās guļus stāvoklī, attiecīgi par 7/7 mmHg, 9/5 mmHg un 8/4 mmHg un vidējā asinsspiediena papildus pazemināšanās vertikālā stāvoklī − par 6/6 mmHg, 11/4 mmHg un 4/5 mmHg. Ar doksazosīna terapiju stabilizētiem pacientiem, vienlaikus lietojot sildenafilu un doksazosīnu, reti saņemti ziņojumi par simptomātisku posturālu hipotensiju. Ziņojumos tika minēts reibonis un sajūta, kas līdzinās vieglam apskurbumam, taču ne par ģīboni. Sildenafila lietošana vienlaikus terapijai ar alfa blokatoriem dažiem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sildenafils (viena 100 mg deva) neietekmēja HIV proteāžu inhibitora sahinavīra, kas ir CYP3A4 substrāts/inhibitors, farmakokinētiku to vienmērīgas koncentrācijas apstākļos.

Atbilstoši jau zināmai sildenafila ietekmei uz slāpekļa oksīda/cGMP mehānismu (skatīt 5.1 apakšpunktu) novērots, ka sildenafils potencē nitrātu hipotensīvos efektus, tādēļ tā vienlaikus lietošana ar slāpekļa oksīda donoriem vai nitrātiem jebkurā formā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Riociguats: Preklīniskie pētījumi liecināja par aditīvu sistēmiska asinsspiediena samazināšanās efektu, PDE5 inhibitorus lietojot kopā ar riociguatu. Klīniskajos pētījumos, riociguāts apliecināja spēju palielināt PDE5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Lietojot šo kombināciju, pētāmajā populācijā labvēlīga klīniskā iedarbība netika novērota. Riociguata vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā sildenafilu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Sildenafilam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz perorālo kontraceptīvo līdzekļu (30 μg etinilestradiola un 150 μg levonorgestrela) līmeni plazmā.

Atsevišķas sildenafila devas pievienošana sakubitrilam/valsartānam vienmērīgas koncentrācijas apstākļos pacientiem ar hipertensiju bija saistīta ar ievērojami lielāku asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar tikai sakubitrila/valsartāna lietošanu. Tādēļ, uzsākot sildenafila lietošanu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar sakubitrilu/valsartānu, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes reproduktīvā vecumā un kontracepcija vīriešiem un sievietēm.

Tā kā trūkst informācijas par Revatio ietekmi grūtniecības laikā, Revatio neiesaka lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien netiek izmantota piemērota kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav datu par sildenafila lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota tieša vai netieša kaitīga ietekme uz grūtniecību un embrionālo/augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja toksisku ietekmi uz postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Datu trūkuma dēļ, Revatio grūtniecēm lietojams vienīgi absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi sievietēm, kas baro bērnu ar krūti. Dati, kas iegūti no vienas sievietes krūts barošanas periodā, norāda, ka sildenafils un tā aktīvais metabolīts N-desmetilsildenafils nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Nav pieejami klīniskie dati par nevēlamām blakusparādībām zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, taču netiek paredzēts, ka uzņemtais daudzums varētu radīt jebkādas nevēlamas blakusparādības. Zāļu izrakstītājiem ir ar piesardzību jāizvērtē mātes klīniskā nepieciešamība lietot sildenafilu un jebkādas iespējamās nevēlamās blakusparādības bērnam, kas tiek barots ar krūti.

Fertilitāte

Pamatojoties uz standarta pētījumiem par auglību, neklīniskie dati īpašu kaitējumu cilvēkiem neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Revatio mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Sildenafila klīniskajos pētījumos bijuši ziņojumi par reiboņiem un redzes traucējumiem, tādēļ pacientiem jāzina, kā viņi reaģē uz Revatio, pirms tie vada automašīnu vai strādā ar mehāniskām iekārtām.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila apkopojums

Pivotālā, placebo kontrolētā pētījumā par Revatio lietošanu pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, 207 pacienti tika randomizēti Revatio grupā un saņēma 20 mg, 40 mg vai 80 mg TID, un 70 pacienti tika randomizēti placebo grupā. Terapijas ilgums bija 12 nedēļas. Terapijas pārtraukšanas biežums sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās bija attiecīgi 2,9 %, 3,0 % un 8,5 %, salīdzinājumā ar 2,9 % placebo grupā. No 277 pivotālā pētījuma pacietiem 259 turpināja piedalīties ilglaicīgā pagarinājuma pētījumā. Tika nozīmētas līdz 80 mg lielas devas trīs reizes dienā (4 reizes lielāka deva par ieteicamo devu 20 mg trīs reizes dienā) un pēc 3 gadiem 87 % no 183 pacientiem saņēma Revatio devu 80 mg TID.

Placebo kontrolētā pētījumā par Revatio lietošanu, pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, kā papildlīdzeklis tika lietots intravenozi ievadāmais epoprostenols. 134 pacienti saņēma Revatio (fiksētu devu titrēšanā sākot ar 20 mg, 40 mg un tad 80 mg trīs reizes dienā, atbilstoši panesamībai) un epoprostenolu, 131 pacients saņēma placebo un epoprostenolu. Ārstēšanas ilgums bija 16 nedēļas. Zāļu pārtraukšanas kopējais biežums blakusparādību dēļ pacientiem, kurus ārstēja ar sildenafilu/epoprostenolu bija 5,2 %, salīdzinot ar placebo/epoprostenola ārstētiem pacientiem, kuriem tas bija 10,7 %. Blakusparādības, par kurām tika ziņots no jauna un kuras biežāk novēroja sildenafila/epoprestenola grupā, bija okulāra hiperēmija, neskaidra redze, aizlikts deguns, svīšana naktīs, muguras sāpes un sausa mute. Zināmās blakusparādības, tādas kā galvassāpes, pietvīkumu, sāpes locekļos un tūsku, biežāk novēroja pacientiem, ārstētiem ar sildenafilu/epoprostenolu, nekā pacientiem, kuri saņēma placebo/ epoprostenolu. 242 no pacientiem, kuri pabeidza pamata pētījumu, turpināja piedalīties ilglaicīgā pagarinājuma pētījumā. Tika nozīmētas līdz 80 mg lielas devas TID un pēc 3 gadiem 68 % no 133 pacientiem saņēma Revatio devu 80 mg TID.

Divos placebo kontrolētos pētījumos blakusparādību smagums galvenokārt bija viegls līdz mērens. Visbiežāk tika ziņots par blakusparādībām (vairāk vai vienāds ar 10 %), kas Revatio lietojošiem pacientiem radās biežāk nekā placebo lietojošiem pacientiem, bija galvassāpes, pietvīkums, dispepsija, caureja un sāpes ekstremitātēs.

Pētījumā, kurā novērtēja dažādu sildenafila devu ietekmi, drošuma dati par sildenafila 20 mg lietošanu TID (ieteicamā deva) un sildenafila 80 mg lietošanu TID (4 reizes pārsniedz ieteicamo devu) atbilda iepriekš noteiktajam sildenafila drošuma profilam pētījumos pieaugušiem pacientiem ar PAH.

Blakusparādību tabulārs uzskaitījums

Blakusparādības, kuras novēroja >1 % ar Revatio ārstēto pacientu grupā un Revatio pivotāla pētījumā vai Revatio kombinēto datu placebo kontrolētos pētījumos un kuras bija daudz biežāk sastopamas (>1% starpība), kas tika noteiktas ārstējot pulmonālo arteriālo hipertensiju, saņemot devas 20, 40 vai 80 mg TID, ir atspoguļotas zemāk esošajā 1. tabulā pēc sadalījuma klasēs un sastopamības biežuma grupās (ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100) un nav zināmas (nav iespējams noteikt no esošajiem datiem)). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas iegūtie ziņojumi tabulā attēloti kursīvā.

**1. tabula. Nevēlamās blakusparādības no sildenafila ar placebo kontrolētiem pētījumiem pacientiem ar PAH un pēcreģistrācijas pieredzes pieaugušajiem**

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (v.14.0)** | **Zāļu blakusparādības** |
| **Infekcijas un infestācijas** |  |
| Bieži | Celulīts, gripa, bronhīts, sinusīts, rinīts, gastroenterīts |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** |  |
| Bieži | Anēmija |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** |  |
| Bieži | Šķidruma retence |
| **Psihiskie traucējumi** |  |
| Bieži | Bezmiegs, nemiers |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |  |
| Ļoti bieži | Galvassāpes |
| Bieži | Migrēna, tremors, parestēzija, dedzināšanas sajūta, hipoestēzija |
| **Acu bojājumi** |  |
| Bieži | Tīklenes hemorāģija, redzes traucējumi, neskaidra redze, fotofobija, hromatopsija, cianopsija, acu kairinājums, okulāra hiperēmija |
| Retāk  Nav zināmi | Redzes asuma zudums, diplopija, traucējošas sajūtas acīs  *Nearterītiskā priekšējā išēmiskā optiskā neiropātija (NPION)\*, tīklenes asinsvadu oklūzija\*, redzes lauka defekts\** |
| **Ausu un labirinta bojājumi** |  |
| Bieži  Nav zināmi | Vertigo  *Pēkšņs dzirdes zudums* |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** |  |
| Ļoti bieži  Nav zināms | Pietvīkums  Hipotensija |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** |  |
| Bieži | Deguna asiņošana, klepus, aizlikts deguns |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** |  |
| Ļoti bieži | Caureja, dispepsija |
| Bieži | Gastrīts, gastroezofageāla refluksa slimība, hemoroīdi, vēdera uzpūšanās, sausa mute |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** |  |
| Bieži | Alopēcija, eritēma, svīšana naktīs |
| Nav zināmi | *Izsitumi* |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudus sistēmas bojājumi** |  |
| Ļoti bieži | Sāpes ekstremitātēs |
| Bieži  **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi**  Retāk | Mialģija, sāpes mugurā  Hematūrija |
| **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības** |  |
| Retāk | Asiņošana no dzimumlocekļa, hematospermija, ginekomastija |
| Nav zināmi | *Priapisms, pastiprināta erekcija* |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** |  |
| Bieži | Drudzis |

\*Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par šīm blakusparādībām/reakcijām, kas novērotas pacientiem, kuri sildenafilu lietoja vīriešu erektilās disfunkcijas (VED) ārstēšanai.

Pediatriskā populācija

Placebo kontrolētā pētījumā 174 pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju saņēma 3 reizes dienā vai nu Revatio zemo devu (10 mg pacientiem ar ķermeņa masu >20 kg, neviens pacients ar ķermeņa masu ≤ 20 kg nesaņēma zemo devu), vai vidējo devu (10 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥8-20 kg, 20 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥20-45 kg, 40 mg pacientiem ar ķermeņa masu >45 kg) vai augstāko devu (20 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥8-20 kg, 40 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥20-45 kg, 80 mg pacientiem ar ķermeņa masu >45 kg), un 60 pacienti saņēma placebo.

Pediatriskajā pētījumā novēroto blakusparādību profils kopumā atbilst pieaugušo profilam (skatīt tabulu iepriekš). Visbiežāk novērotās blakusparādības (≥1 %) Revatio lietotājiem (visas devas) un >1% placebo grupas pacientu bija drudzis, augšējo elpceļu infekcija (katra 11,5%), vemšana (10,9%), pastiprināta erekcija (ieskaitot spontānu dzimumlocekļa erekciju vīriešiem) (9,0%), slikta dūša, bronhīts (katra 4,6%), faringīts (4,0%), rinoreja (3,4%) un pneimonija, rinīts (katra 2,9%).

No 234 bērniem, kas tika ārstēti īslaicīgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, 220 pacientu tika iekļauti ilgstošajā pagarinājuma pētījumā. Ar sildenafilu ārstētajiem pacientiem tika turpināta tā pati terapijas shēma, bet pacienti, kas īslaicīgā pētījuma laikā bija placebo grupā, randomizēti tika pārcelti uz ārstēšanu ar sildenafilu.

Īslaicīgajā un ilgstošajā pētījumā kopā visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības visumā bija līdzīgas īslaicīgajā pētījumā novērotajām blakusparādībām. Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas > 10 % no 229 ar sildenafilu ārstētajiem pacientiem (apvienojot visu devu grupas, tai skaitā 9 pacientus, kuri neturpināja dalību ilgtermiņa pētījumā), bija augšējo elpceļu infekcijas (31 %), galvassāpes (26 %), vemšana (22 %), bronhīts (20 %), faringīts (18 %), drudzis (17%), caureja (15 %), kā arī gripa un deguna asiņošana (katra 12 %). Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību tika uzskatītas par vieglām līdz vidēji smagām.

Nopietnas blakusparādības tika ziņotas par 94 (41%) no 229 pacientiem, kuri saņēma sildenafilu. No 94 pacientiem, kuri ziņoja par nopietnu blakusparādību, 14/55 (25,5%) pacienti bija zemas devas grupā, 35/74 vidējas devas grupā (47,3%) un 45/100 (45%) lielākas devas grupā. Visbiežāk novērotās nopietnās blakusparādības sildenafila lietotājiem (visas devas), kas radās ar biežumu ≥ 1%, bija pneimonija (7,4%), sirds mazspēja, plaušu hipertensija (katra 5,2%), augšējo elpceļu infekcija (3,1%), sirds labā kambara mazspēja, gastroenterīts (katra 2,6%), ģībonis, bronhīts, bronhopneimonija, pulmonāla arteriāla hipertensija (katra 2,2%), sāpes krūtīs, zobu kariess (katra 1,7%), un kardiogēns šoks, vīrusu izraisīts gastroenterīts, urīnceļu infekcijas (katra 1,3%).

Ar terapiju saistītās blakusparādības bija enterokolīts, krampji, hipersensitivitāte, stridors, hipoksija, neirosensors dzirdes zudums un ventrikulāra aritmija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Pētījumos ar brīvprātīgiem, lietojot atsevišķas, līdz 800 mg lielas devas, novērotas tādas pašas blakusparādības kā, lietojot mazākas devas, taču tās radās biežāk un bija izteiktākas. Lietojot atsevišķas, 200 mg lielas devas, pieauga blakusparādību (galvassāpju, pietvīkuma, reiboņa, dispepsijas, deguna gļotādas tūskas un redzes traucējumu) biežums.

Pārdozēšanas gadījumos jāveic attiecīgie dzīvības funkcijas uzturošie standarta pasākumi. Nav sagaidāms, ka dialīze varētu paātrināt sildenafila klīrensu, jo tas spēcīgi saistās ar plazmas olbaltumvielām un netiek izvadīts ar urīnu.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Uroloģiskie līdzekļi, zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai, ATĶ kods: G04BE03

Darbības mehānisms

Sildenafils ir spēcīgs un selektīvs cikliskā guanozīnmonofosfāta (cGMP) specifiskās 5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5), enzīma, kura ietekmē noris cGMP degradācija, inhibitors. Bez šī enzīma atrašanās dzimumlocekļa briedumķermenī, PDE5 atrodas arī plaušu asinsvados. Tādējādi sildenafils palielina cGMP daudzumu plaušu asinsvadu gludo muskuļu šūnās, tās atslābinot. Pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju tas var izraisīt selektīvu vazodilatāciju plaušu asinsvados un, mazākā mērā, sistēmisku vazodilatāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumos *in vitro* noskaidrots, ka sildenafils selektīvi iedarbojas uz PDE5. Tā iedarbība uz PDE5 ir daudzkārt spēcīgāka nekā uz citām zināmajām fosfodiesterāzes formām. Tā desmit reižu pārsniedz iedarbību uz PDE6, kas piedalās gaismas pārvadē tīklenē. Tā ir 80 reizes spēcīgāka nekā iedarbība uz PDE1 un 700 reizes spēcīgāka nekā uz PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 un 11. Un, jo īpaši svarīgi, sildenafils darbojas vairāk nekā 4000 reižu selektīvāk uz PDE5 nekā uz PDE3, cAMP specifisko fosfoesterāzes izoformu, kas piedalās sirds kontraktilitātes regulācijā.

Sildenafils izraisa vieglu un pārejošu asinsspiediena pazemināšanos, kas vairākumā gadījumu klīniski neizpaužas. Pacientiem ar sistēmisku hipertensiju pēc pastāvīgas sildenafila lietošanas pa 80 mg trīs reizes dienā sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens salīdzinājumā ar sākuma stāvokli pazeminājās vidēji attiecīgi par 9,4 mmHg un 9,1 mmHg. Pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju pēc pastāvīgas sildenafila lietošanas pa 80 mg trīs reizes dienā novērots mazāk izteikts efekts uz asinsspiediena samazināšanos (sistoliskais un diastoliskais spiediens bija pazeminājies par 2 mmHg). Lietojot ieteicamo devu 20 mg trīs reizes dienā, nav novērota sistoliskā vai diastoliskā asinsspiediena samazināšanās.

Atsevišķas, līdz 100 mg lielas sildenafila devas veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG. Nav ziņots, ka pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, pastāvīgi lietojot sildenafilu pa 80 mg trīs reizes dienā, būtu konstatētas klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG.

Pētījumā par vienreizējas 100 mg lielas, perorālas sildenafila devas hemodinamiskiem efektiem 14 pacientiem ar smagu koronāro artēriju slimību (KAS) (stenoze >70 % vismaz vienā koronārajā artērijā) novērota vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās miera stāvoklī attiecīgi par 7 % un 6 % salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Vidējais sistoliskais asinsspiediens plaušu asinsritē bija pazeminājies par 9 %. Pētījumā pierādīts, ka sildenafils neietekmē sirds izsviedi un nepasliktina asins plūsmu stenozētajās koronārajās artērijās.

Dažiem pacientiem 1 stundu pēc 100 mg devas lietošanas, izmantojot *Farnsworth-Munsell* 100 nokrāsu testu, konstatēja vieglus un pārejošus krāsu (zilās/zaļās) izšķiršanas spējas traucējumus, bet 2 stundas pēc devas nekāda iedarbība vairs nebija konstatējama. Uzskata, ka šīs krāsu izšķiršanas spējas pārmaiņas ir saistītas ar PDE6 inhibīciju, tādējādi ietekmējot gaismas pārvadīšanas kaskādi tīklenē. Sildenafils redzes asumu un kontrasta jutīgumu neietekmē. Nelielā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar dokumentētu agrīnu, ar vecumu saistītu makulas deģenerāciju (n=9) sildenafils (atsevišķa 100 mg deva) būtiski neietekmēja redzes testus (redzes asums, Amslera režģis, krāsu izšķiršana luksofora simulācijas testā, Hamfrija perimetrs un fotostress).

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju (PAH)*

Veikts randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 278 pacienti ar primāru pulmonālu hipertensiju, saistaudu slimības izraisītu PAH un pēc iedzimtas sirdskaites operācijas attīstījušos PAH. Pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo, sildenafils 20 mg, sildenafils 40 mg vai sildenafils 80 mg trīs reizes dienā. No 278 randomizētiem pacientiem 277  saņēma vismaz 1 pētījuma preparāta devu. Pētījuma populāciju veidoja 68 vīrieši (25 %) un 209 sievietes (75 %), kuru vidējais vecums bija 49 gadi (diapazons: 18−81 gads) un pirms pētījuma 6 minūšu iešanas testā noietais attālums bija no 100 līdz 450 metriem, ieskaitot (vidēji: 344 metri). 175 iekļautiem pacientiem (63 %) bija diagnosticēta primāra pulmonāla hipertensija, 84 (30 %) bija diagnosticēta saistaudu slimības izraisīta PAH un 18 (7 %) pacientiem bija diagnosticēta pēc iedzimtas sirdskaites operācijas attīstījusies PAH. Lielākā daļa pacientu sākotnēji bija ar PVO II funkcionālo klasi (107/277, 39 %) vai III (160/277, 58 %) ar vidējo sākotnējo 6 minūšu laikā noieto attālumu attiecīgi 378 metri un 326 metri; mazāk pacientu bija ar I klasi (1/277, 0,4 %) vai IV (9/277, 3 %). Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem kreisā sirds kambara izsviedes frakcija bija <45 % vai kreisā sirds kambara kardiomiocītu saīsināšanās frakcija bija <0,2.

Sildenafils (vai placebo) tika pievienots līdzšinējai pacientu terapijai, kas varēja sastāvēt no antikoagulantu, digoksīna, kalcija kanālu blokatoru, diurētisku līdzekļu vai skābekļa kombinācijas. Nebija atļauts papildus terapijā lietot prostaciklīnu, prostaciklīna analogus un endotelīna receptoru antagonistus, kā arī izmantot arginīna piedevu. Pacienti, kuriem bosentāna terapija bija neveiksmīga, tika izslēgti no pētījuma.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 6 minūšu iešanas testa rezultāti (*6-minutes walk distance*, 6MWD) pētījuma 12.nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Visās 3 sildenafila grupās tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6MWD pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. Attiecībā pret placebo koriģēts, šis 6MWD pieaugums bija 45 metri (p<0,0001), 46 metri (p<0,0001) un 50 metri (p<0,0001) attiecīgi sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās. Būtiskas atšķirības starp dažādu sildenafila devu efektivitāti nebija. Pacientiem ar sākuma stāvokli 6MWD < 325 m, lielāka efektivitāte tika novērota pie augstākām devām (attiecībā pret placebo koriģēts, šis pieaugums 20 mg, 40 mg un 80 mg TID devām bija attiecīgi 58 metri, 65 metri un 87 metri).

Analizējot pēc PVO funkcionālās klases, statistiski nozīmīgs 6MWD pieaugums tika novērots 20 mg lietotāju grupā. Attiecībā pret placebo koriģēts, II un III funkcionālās klases grupā šis pieaugums bija attiecīgi 49 metri (p=0,0007) un 45 metri (p=0,0031).

Spēja noiet lielāku 6MWD izpaudās pēc 4 ārstēšanās nedēļām, un šis efekts pētījuma 8. un 12. nedēļā bija saglabājies. Rezultāti apakšgrupās kopumā bija līdzvērtīgi, atbilstoši etioloģijai (primāra un saistaudu slimības izraisīta PAH), PVO funkcionālai klasei, dzimumam, rasei, lokalizācijai, vidējam pulmonālam arteriālam spiedienam (mPAP) un PVRI.

Visās sildenafila grupās, salīdzinājumā ar placebo grupu, pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP) un pulmonālā vaskulārā rezistence (PVR). Sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz mPAP, placebo koriģēts, bija attiecīgi −2,7 mmHg (p=0,04), -3,0 mmHg (p=0,01) un -5,1 mmHg (p<0,0001). Sildenafila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz PVR, placebo koriģēts, bija attiecīgi -178 dini.sec/cm5 (p=0,0051), -195 dini.sec/cm5 (p=0,0017) un -320 dini.sec/cm5(p<0,0001). PVR procentuālais samazinājums 12. nedēļā, lietojot sildenafilu 20 mg, 40 mg un 80 mg (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) bija salīdzinoši lielāks nekā sistēmiskās vaskulārās rezistences (SVR) samazinājums (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Sildenafila ietekme uz mirstību nav zināma.

Procentuāli lielākai daļai pacientu katrā sildenafila devas grupā (t.i., 28 %, 36 % un 42 % pacientu, kas saņēma sildenafilu attiecīgi devās pa 20 mg, 40 mg un 80 mg TID), 12.nedēļā uzrādīja uzlabošanos vismaz vienā PVO funkcionālā klasē, salīdzinājumā ar placebo (7 %). Attiecīgie koeficienti bija 2,92 (p = 0,0087), 4,32 (p = 0,0004) un 5,75 (p <0,0001).

*Ilgtermiņa izdzīvošanas dati iepriekš neārstētu pacientu populācijā*

Pacienti, kuri bija iesaistīti pivotālā pētījumā, piedalījās šī pētījuma atklātā ilgtermiņa pagarinājumā. Pēc 3 gadiem 87 % pacientu saņēma 80 mg devu TID. Kopumā pivotālā pētījumā ar Revatio tika ārstēti 207 pacienti, un viņu ilgtermiņa izdzīvošanas statuss tika izvērtēts ne mazāk kā 3 gadus. Šajā populācijā izdzīvošana 1, 2 un 3 gadus pēc Kaplāna- Meiera novērtējuma bija attiecīgi 96 %, 91 % un 82 %. Pacientiem ar PVO II funkcionālo klasi izdzīvošanas rādītāji pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 99 %, 91 % un 84 %, un pacientiem ar PVO III funkcionālo klasi attiecīgi 94 %, 90 % un 81 %.

*Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar PAH (kad lietots kombinācijā ar epoprostenolu)*

Veikts randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 267 pacienti ar PAH, kuru stāvoklis tika stabilizēts ar intravenozi ievadāmu epoprostenolu. PAH pacientu grupā tika iekļauti pacienti ar primāro pulmonālo arteriālo hipertensiju (212/267, 79 %) un saistaudu slimības izraisītu PAH (55/267, 21 %). Iekļaujot pētījumā, lielākā daļa pacientu bija ar PVO II funkcionālo klasi (68/267, 26 %) vai III funkcionālo klasi (175/267, 66 %); daži pacienti bija ar I funkcionālo klasi (3/267, 1 %) vai IV funkcionālo klasi (16/267, 6 %); daži pacienti (5/267, 2 %), kuriem PVO klase nebija zināma. Pacienti bija randomizēti sildenafila vai placebo grupā (fiksētu devu titrēšanā sākot ar 20 mg, 40 mg un tad 80 mg trīs reizes dienā, atbilstoši panesamībai), kad tika lietota kombinācija ar intravenozi ievadāmu epoprostenolu.

Primārais efektivitātes galapunkts 6 minūšu iešanas testā mainījās no sākumstāvokļa 16.nedēļā. Sildenafila grupā tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6 minūšu laikā noietā attāluma pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. 26 m iešanas distances testā vidējais placebo koriģētais pieaugums bija sliktāks nekā sildenafila grupā (95% TI: 10,8; 41,2) (p=0,0009). Iekļaujot pētījumā, pacientiem, kuriem iešanas distance bija >325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 38,4 metri bija sildenafila grupā; pacientiem, kuriem iešanas distance bija <325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 2,3 metri bija placebo grupā. Pacientiem ar primāro PAH ārstēšanas efekts bija 31,1 metri salīdzinot ar saistaudu slimības izraisītu PAH, kur ārstēšanas efekts bija 7,7 metri. Atšķirība randomizēto apakšgrupu rezultātā varēja rasties nejauši, ņemot vērā ierobežoto pacientu skaitu.

Sildenafila grupā salīdzinājumā ar placebo grupu pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP). Vidējais placebo koriģētais terapijas efekts −3,9 mmHg bija labāks sildenafila grupā (95 % TI:-5,7, -2,1) (p=0,00003). Sekundārais efektivitātes galapunkts bija laiks līdz klīniskā stāvokļa pasliktināšanās brīdim, kas ir definēts kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam novērotajam klīniskās pasliktināšanās notikumam (nāve, plaušu transplantācija, terapijas ar bosentānu uzsākšana vai klīniskā pasliktināšanās, kas prasa izmaiņas epoprostenola terapijā). Ārstēšana ar sildenafilu ievērojami aizkavēja PAH klīnisko pasliktināšanos, salīdzinot ar placebo grupu (p=0,0074). Placebo grupā klīniskās pasliktināšanās gadījumus novēroja 23 subjektiem (17,6 %) salīdzinot ar 8 subjektiem (6,0 %) sildenafila grupā.

*Ilgtermiņa izdzīvošanas dati pētījumā ar epoprostenola lietošanu*

Pacienti, kuri bija iesaistīti epoprostenola papildterapijas pētījumā, bija piemēroti iesaistīšanai ilgstošā, atklātā pētījuma pagarinājumā. Pēc 3 gadiem 68 % pacientu saņēma 80 mg devu TID. Kopumā sākotnējā pētījumā ar Revatio tika ārstēti 134 pacienti, un viņu ilgtermiņa izdzīvošanas statuss tika novērtēts vismaz 3 gadus. Šajā populācijā Kaplāna-Meijera izdzīvošanas novērtējums pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 92 %, 81 % un 74 %.

Drošums un efektivitāte pieaugušiem PAH pacientiem (lietojot kombinācijā ar bosentānu)

Ir veikts randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums 103 klīniski stabiliem PAH pacientiem (WHO II un III funkcionālā klase), kuri vismaz trīs mēnešus bija ārstēti ar bosentānu. Šie PAH pacienti ietvēra gan pacientus ar primāru PAH, gan ar saistaudu slimību saistītu PAH. Pacientiem randomizēti tika nozīmēta placebo vai sildenafila (pa 20 mg trīs reizes dienā) lietošana kombinācijā ar bosentānu ( 62,5–125 mg divas reizes dienā). Primārais efektivitātes galauzstādījums bija 12. nedēļā novērotās *6MWD* testa rezultāta pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Iegūtie rezultāti rāda, ka, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, novēroto vidējo *6MWD* testa rezultātu atšķirība pēc 20 mg sildenafila devu un placebo lietošanas nav nozīmīga (pārmaiņas bija attiecīgi 13,62 m (95% TI: -3,89 līdz 31,12) un 14,08 m (95% TI: -1,78 līdz 29,95)).

Tika novēroti atšķirīgi *6MWD* testa rezultāti, ko sasniedza pacienti ar primāru PAH un ar saistaudu slimību saistītu PAH. Pacientiem ar primāru PAH (n = 67) vidējās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli sildenafila un placebo grupā bija attiecīgi 26,39 m (95% TI: 10,70 līdz 42,08) un 11,84 m (95% TI: -8,83 līdz 32,52). Savukārt pacientiem, kuriem bija ar saistaudu slimību saistīta PAH (n = 36), vidējās pārmaiņas, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, sildenafila un placebo grupā bija attiecīgi -18,32 m (95% TI: -65,66 līdz 29,02) un 17,50 m (95% TI: -9,41 līdz 44,41).

Kopumā nevēlamās blakusparādības abās terapijas grupās (sildenafila un bosentāna kombinācijas grupā salīdzinājumā ar bosentāna monoterapijas grupu) parasti bija līdzīgas un atbilda monoterapijas veidā lietota sildenafila drošuma īpašībām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz mirstību pieaugušajiem ar PAH

Pētījums, kurā noteica dažādu sildenafila devu ietekmi uz mirstību pieaugušajiem ar PAH, tika veikts pēc tam, kad tika novērots lielāks mirstības risks pediatriskiem pacientiem, kuri lietoja lielu sildenafila devu TID, pamatojoties uz ķermeņa masu, salīdzinājumā ar tiem, kuri lietoja mazāku devu pediatriskā klīniskā pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā (skatīt tālāk Pediatriskā populācija – *Pulmonāla arteriāla hipertensija* – Pētījuma ilgtermiņa pagarinājuma dati).

Pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu pētījums, kurā piedalījās 385 pieaugušie ar PAH. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1 vienā no trim devu grupām (5 mg TID (4 reizes mazāka deva par ieteicamo devu), 20 mg TID (ieteicamā deva) un 80 mg TID (4 reizes lielāka deva par ieteicamo devu)). Kopumā lielākā daļa pētāmo personu ar PAH nebija iepriekš saņēmusi ārstēšanu (83,4%). Lielākajai daļai pētāmo personu PAH etioloģija bija idiopātiska (71,7%). Visbiežāk sastopamā PVO funkcionālā klase bija III klase (57,7% pētāmo personu). Visas trīs terapijas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz iepriekšējas PAH terapijas un PAH etioloģijas demogrāfisko sākuma stāvokli, kā arī PVO funkcionālās klases kategorijām.

Mirstības rādītāji bija 26,4% (n=34), lietojot 5 mg devu TID, 19,5% (n=25), lietojot 20 mg devu TID un 14,8% (n=19) ar 80 mg devu TID.

Pediatriskā populācija

*Pulmonāla arteriāla hipertensija*

Kopumā 234 pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem tika ārstēti randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu placebo kontrolētā, devu diapazona pētījumā. Pacientu (38 % vīrieši un 62 % sievietes) ķermeņa masa bija ≥8 kg un viņiem bija primāra pulmonāla hipertensija (PAH) [33 %] vai sekundāra ar iedzimtu sirds slimību saistīta PAH [sistēmiska pulmonāla šuntēšana 37 %, ķirurģiska operācija 30 %]. Šajā pētījumā 63 pacienti no 234 (27 %) bija vecumā <7 gadiem (sildenafila zemā deva=2; vidējā deva=17, augstākā deva=28; placebo=16) un 171 pacients no 234 (73 %) bija vecāks par 7 gadiem (sildenafila zemā deva=40; vidējā deva=38, augstākā deva=49; placebo=44). Lielākai daļai pacientu sākuma stāvoklī bija PVO I funkcionālā klase (75/234, 32 %) vai II funkcionālā klase (120/234, 51 %); dažiem pacientiem bija III (35/234, 15 %) vai IV (1/234, 0,4 %) funkcionālā klase, dažiem pacientiem (3/234, 1,3 %) PVO funkcionālā klase nebija zināma.

Pacienti nebija ārstēti ar specifisku PAH terapiju, un prostaciklīna, prostaciklīna analogu un endotelīna receptoru antagonistu lietošana netika atļauta pētījuma laikā, tāpat kā arginīnu saturošu uztura bagātinātāju, nitrātu, alfa blokatoru un spēcīgu CYP450 3A4 inhibitoru lietošana.

Primārais pētījuma mērķis bija novērtēt 16 nedēļu ilgas sildenafila iekšķīgas lietošanas efektivitāti pediatriskiem pacientiem, lai uzlabotu slodzes kapacitāti, ko nosaka ar Kardiopulmonālās slodzes testu (*Cardiopulmonary Exercise Test – CPET*) pacientiem, kuri no attīstības viedokļa varēja veikt šo testu (n=115). Sekundārie mērķa rezultāti ietvēra hemodinamikas uzraudzīšanu, simptomu novērtēšanu, PVO klasi, izmaiņas pamata terapijā un dzīves kvalitātē.

Pacienti tika iedalīti vienā no trim sildenafila terapijas grupām- zemās (10 mg), vidējās (10-40 mg) vai augstākās (20-80 mg) Revatio devas grupā, lietojot 3 reizes dienā, vai placebo grupā. Faktiskā deva katrā grupā bija atkarīgas no ķermeņa masas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientu attiecība, kuri kopš terapijas sākuma saņēma arī atbalstošus zāļu līdzekļus (antikoagulantus, digoksīnu, kalcija kanālu blokatorus, diurētiskos līdzekļus un/vai skābekli), bija līdzīga visā sildenafila grupā (47,7 %) un placebo grupā (41,7 %).

Primārais galauzstādījums bija placebo koriģētās VO2 procentuālās izmaiņas, salīdzinot sākuma stāvoklī un pēc 16 nedēļām, nosakot ar *CPET* visās devu grupās (2.tabula). Kopumā 106 pacienti no 234 (45 %) bija novērtējami ar *CPET*, aptverot bērnus vecumā ≥7 gadiem un kuri no attīstības viedokļa varēja veikt šo testu. Bērni līdz 7 gadu vecumam (sildenafila visās devu grupās=47, placebo=16) tika novērtēti tikai pēc sekundārajiem galauzstādījumiem. Vidējā sākotnējā maksimālā patērētā skābekļa apjoma (VO2) vērtības bija līdzīgas visās sildenafila terapijas grupās (17,37-18,03 ml/kg/min), un mazliet augstākas placebo grupā (20,02 ml/kg/min). Galveno analīžu rezultāti (visu devu grupās, salīdzinot ar placebo) nebija statistiski nozīmīgi (p = 0,056) (sk. 2.tabulu). Aprēķinātā starpība starp vidējo sildenafila devu un placebo bija 11,33 % (95% TI: 1,72-20,94) (sk. 2.tabulu).

**2. tabula. Placebo koriģētas VO2 % izmaiņas aktīvajā terapijas grupā, salīdzinot ar sākuma stāvokli**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijas grupa** | **Novērtētā atšķirība** | **95% Ticamības intervāls** |
| **Zemā deva**  **(n=24)** | 3,81 | -6,11, 13,73 |
| **Vidējā deva**  **(n=26)** | 11,33 | 1,72, 20,94 |
| **Augstākā deva**  **(n=27)** | 7,98 | -1,64, 17,60 |
| **Visu devu grupa**  **(n=77)** | 7,71  (p = 0.056) | -0,19, 15,60 |

*n=29 placebo grupā*

*Aprēķini balstīti uz ANCOVA, ņemot vērā pīķa VO2, etioloģijas un ķermeņa masas grupas sākuma rādītājus.*

No devas atkarīgi uzlabojumi tika novēroti pēc plaušu asinsvadu rezistences indeksa (*Pulmonary vascular resistance index*-PVRI) un vidējā plaušu arteriālā spiediena (*Mean pulmonary arterial pressure*- mPAP). Sildenafila vidējās un augstākās devas grupas uzrādīja PVRI samazināšanos, salīdzinājumā ar placebo, attiecīgi 18 % (95 % TI: 2 % līdz 32 %) un 27 % (95 % TI: 14 % līdz 39 %), tajā pašā laikā zemās devas grupā nekonstatēja nozīmīgu atšķirību no placebo (atšķirība par 2 %). Sildenafila vidējās un augstākās devas grupas uzrādīja mPAP izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, salīdzinājumā ar placebo, attiecīgi -3,5 mmHg (95 % TI: -8,9, 1,9) un -7,3 mmHg (95 % TI: -12,4, -2,1), tajā pašā laikā mazās devas grupā tika uzrādīta neliela atšķirība no placebo (atšķirība 1,6 mmHg). Uzlabojumi tika novēroti sirds indeksā visās trijās sildenafila grupās, salīdzinot ar placebo, attiecīgi 10 %, 4 % un 15 % zemās, vidējās un augstās devas grupā.

Ievērojami uzlabojumi funkcionālajā klasē tika pierādīti tikai pacientiem sildenafila augstākās devas grupā, salīdzinot ar placebo. Starpības attiecība sildenafila zemās, vidējās un augstākās devas grupās, salīdzinot ar placebo, bija attiecīgi 0,6 (95 % TI: 0,18, 2,01), 2.25 (95 % TI: 0,75, 6,69) un 4,52 (95 % TI: 1,56, 13,10).

Pētījuma ilgtermiņa pagarinājuma dati

No 234 bērniem, kas tika ārstēti īslaicīgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, 220 pacientu tika iekļauti ilgstošajā pagarinājuma pētījumā. Pacienti, kas īslaicīgā pētījuma laikā bija placebo grupā, randomizēti tika pārcelti uz sildenafila grupu. Pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≤ 20 kg, tika iekļauti vidējās vai lielās devas grupā (attiecībā 1:1), savukārt pacienti ar ķermeņa masu > 20 kg tika iekļauti mazās, vidējās vai lielās devas grupā (attiecībā 1:1:1). No 229 pacientiem, kuri saņēma sildenafilu, mazās, vidējās un lielās devas grupā tika iekļauti attiecīgi 55, 74 un 100 pacientu. Īslaicīgajā un ilgstošajā pētījumā kopējais atsevišķo pacientu ārstēšanas ilgums kopš dubultmaskētā perioda sākuma bija 3–3129 dienas. Sildenafila grupā vidējais zāļu lietošanas ilgums bija 1696 dienas (izņemot 5 pacientus, kuri dubultmaskētajā periodā saņēma placebo un netika ārstēti ilgstošā pagarinājuma pētījuma laikā).

Kaplāna-Meiera izdzīvošanas novērtējums pēc 3 gadiem pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu >20 kg bija 94 %, 93 % un 85 % attiecīgi zemo, vidējo un augstāko devu grupās; pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu ≤20 kg izdzīvošanas novērtējums bija 94 % un 93 % attiecīgi vidējo un augstāko devu grupās (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pētījuma laikā tika aprakstīti pavisam 42 nāves gadījumi, ziņoti vai nu pētījuma laikā vai izdzīvošanas novērošanas laikā. 37 nāves gadījumi bija iestājušies pirms Datu Uzraudzības Komitejā (*Data Monitoring Committee*) tika nolemts pakāpeniski samazināt pacientam nozīmēto devu līdz zemākajai devai, pamatojoties uz novēroto mirstības neproporcionalitāti pēc sildenafila devu paaugstināšanas.No šiem 37 nāves gadījumiem, nāves gadījumu skaits (%) mazās, vidējās un augstākās sildenafila devas grupās bija attiecīgi 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) un 22/100 (22 %). Vēlāk tika aprakstīti vēl 5 nāves gadījumi. Nāves iemesli bija saistīti ar PAH. Pediatriskiem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot devas, kas ir augstākas par ieteicamajām (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Maksimālais VO2 tika vērtēts 1 gadu pēc placebo kontrolētā pētījuma sākuma. No tiem ar sildenafilu ārstētajiem pacientiem, kuri no attīstības viedokļa spēja izpildīt *CPET*, 59 no 114 pacientiem (52 %) kopš sildenafila lietošanas sākuma netika novērota nekāda maksimālā VO2  samazināšanās. Tāpat 191 no 229 pacientiem (83 %), kuri bija saņēmuši sildenafilu, saskaņā ar vērtējumu pēc gada bija saglabājusies vai uzlabojusies funkcionālā klase (pēc PVO klasifikācijas).

*Jaundzimušo persistējoša plaušu hipertensija*

Randomizēts, dubultmaskēts, divu grupu, paralēlu grupu, placebo kontrolēts pētījums tika veikts 59 jaundzimušajiem, kam bija jaundzimušo persistējoša plaušu hipertensija (*persistent pulmonary hypertension of the newborn –* PPHN) vai hipoksiska elpošanas mazspēja (*hypoxic respiratory failure –* HRF) un PPHN risks ar oksigenācijas indeksu (OI) >15 un <60. Pētījuma primārais mērķis bija izvērtēt intravenoza sildenafila efektivitāti un drošumu, lietojot to papildus inhalējamam slāpekļa oksīdam (iNO), salīdzinot ar iNO vienu pašu.

Citi primārie mērķa kritēriji bija ārstēšanas neveiksmes rādītājs, ko definēja kā nepieciešamību pēc papildu PPHN ārstēšanas, nepieciešamību pēc ekstrakorporālās membrānas oksigenācijas (*extracorporeal membrane oxygenation –* ECMO) vai nāve pētījuma laikā; un iNO terapijas saņemšanas laiks pēc i.v. pētāmo zāļu uzsākšanas pacientiem bez ārstēšanas neveiksmes. Atšķirība ārstēšanas neveiksmes rādītājā nebija statistiski nozīmīga starp abām ārstēšanas grupām (27,6% un 20,0% attiecīgi iNO + i.v. sildenafila grupā un iNO + placebo grupā). Pacientiem bez ārstēšanas neveiksmes vidējais iNO terapijas saņemšanas laiks pēc i.v. pētāmo zāļu saņemšanas bija vienāds – aptuveni 4,1 diena abās ārstēšanas grupās.

Nevēlamās blakusparādības, kurām nepieciešama steidzama ārstēšana, un smagas blakusparādības tika ziņotas attiecīgi 22 (75,9%) un 7 (24,1%) pētāmām personām iNO + i.v. sildenafila terapijas grupā un attiecīgi 19 (63,3%) un 2 (6,7%) pētāmām personām iNO + placebo grupā. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kurām nepieciešama steidzama ārstēšana, bija hipotensija (8 [27,6%] pētāmām personām), hipokaliēmija (7 [24,1%] pētāmām personām), anēmija un zāļu atcelšanas sindroms (katrs 4 [13,8%] pētāmām personām) un bradikardija (3 [10,3%] pētāmām personām) iNO + i.v. sildenafila ārstēšanas grupā un pneimotorakss (4 [13,3%] pētāmām personām), anēmija, tūska, hiperbilirubinēmija, palielināts C reaktīvais proteīns un hipotensija (katrs 3 [10,0%] pētāmām personām) iNO + placebo ārstēšanas grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Sildenafila absorbcija noris strauji. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 līdz 120 minūšu laikā (vidēji 60 minūtēs), ja zāles lieto iekšķīgi tukšā dūšā. Absolūtā perorālā biopieejamība ir vidēji 41 % (diapazonā no 25−63 %). Lietojot sildenafilu iekšķīgipa 20 līdz 40 mg trīs reizes dienā, tā AUC un Cmax pieaug proporcionāli devai. Lietojot perorālas devas 80 mg trīs reizes dienā, sildenafila līmenis plazmā pieaug vairāk nekā proporcionāli devai. Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem pēc sildenafila 80 mg trīs reizes dienā lietošanas perorālā biopieejamība vidēji bija par 43 % (90 % TI: 27 % - 60 %) augstāka salīdzinājumā ar zemākām devām.

Lietojot sildenafilu maltītes laikā, tā absorbcijas ātrums samazinās, Tmax pagarinās vidēji par 60 minūtēm un Cmax samazinās vidēji par 29 %, tomēr absorbcijas apmērs būtiski netiek ietekmēts (AUC samazinājās par 11 %).

Izkliede

Sildenafila vidējais izplatības tilpums stabilā stāvoklī (VSS) ir 105 l, kas liecina par izplatīšanos audos. Lietojot iekšķīgi 20 mg trīs reizes dienā, sildenafila maksimālā kopējā koncentrācija plazmā vidēji ir aptuveni 113 ng/ml. Sildenafils un tā galvenais cirkulējošais N-desmetil metabolīts aptuveni 96 % saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanās ar olbaltumvielām nav atkarīga no zāļu koncentrācijas.

Biotransformācija

Sildenafilu noārda galvenokārt aknu mikrosomu izoenzīmi CYP3A4 (galvenais ceļš) un CYP2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš). Galvenais asinsritē cirkulējošais metabolīts rodas sildenafila N-demetilācijas rezultātā. Šim metabolītam piemīt tāds pats selektivitātes profils pret fosfodiesterāzēm kā sildenafilam, untā iedarbības spēks uz PDE5 *in vitro* ir aptuveni 50% no sildenafila iedarbības spēka. N-desmetil metabolīts tiek tālāk metabolizēts, tā terminālās eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4 stundas. Pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, lietojot sildenafilu 20 mg trīs reizes dienā, N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā ir aptuveni 72 % (nodrošinot 36 % no sildenafila farmakoloģiskās darbības). Kādā mērā tas nosaka zāļu efektivitāti, nav zināms.

Eliminācija

Sildenafila kopējais klīrenss no organisma ir 41 l/h ar eliminācijas pusperiodu terminālā fāzē 3−5 stundas. Pēc perorālas vai intravenozas ievadīšanas sildenafils tiek izvadīts metabolītu veidā galvenokārt ar izkārnījumiem (aptuveni 80% no perorāli ievadītās devas) un mazāk ar urīnu (aptuveni 13 % no perorāli ievadītās devas).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

*Gados vecāki cilvēki*

Veseliem, gados vecākiem (65 gadi vai vecāki) brīvprātīgajiem konstatēja samazinātu sildenafila klīrensu, rezultātā sildenafila un tā aktīvā N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā bija par aptuveni 90 % augstāka nekā gados jaunākiem (18-45 gadi) veseliem brīvprātīgajiem. Attiecīgais brīvā sildenafila līmenis plazmā bija par 40 % augstāks, jo ar vecumu mainās saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

*Nieru mazspēja*

Brīvprātīgajiem ar vieglas vai mērenas pakāpes (kreatinīna klīrenss = 30−80 ml/min) nieru mazspēju sildenafila farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas 50 mg devas lietošanas bija neizmainīta. Brīvprātīgajiem ar izteiktu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sildenafila klīrenss bija samazināts, kas izpaudās kā AUC un Cmax pieaugums par attiecīgi 100 % un 88 % salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez nieru bojājuma. Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un Cmax rādītāji subjektiem ar izteiktu nieru bojājumu bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 200 % un 79 % salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu nieru funkciju.

*Aknu mazspēja*

Brīvprātīgajiem ar vieglas vai vidējas pakāpes aknu cirozi (A un B klases pēc *Child-Pugh*) sildenafila klīrenss bija samazināts, kā rezultātā, salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez aknu bojājuma, viņiem bija palielināts AUC (85 %) un Cmax (47 %). Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un Cmax rādītāji subjektiem ar cirozi bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 154 % un 87 % salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu aknu funkciju. Pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem sildenafila farmakokinētika nav pētīta.

*Populācijas farmakokinētika*

Pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju pētāmo devu robežās 20−80 mg trīs reizes dienā vidējās koncentrācijas vienmērīgas izplatības fāzē bija par 20−50 % augstākas nekā veseliem brīvprātīgajiem. Cmin, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem, bija divas reizes lielāks. Abi šie rezultāti liecina, ka pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgiem ir mazāk intensīvs sildenafila klīrenss un/vai lielāka perorālā biopieejamība.

*Pediatriskā populācija*

No sildenafila farmakokinētikā profila analīzes pacientiem, kuri bija iesaistīti pediatriskajā klīniskajā pētījumā, tika pierādīts, ka ar ķermeņa masu var prognozēt zāļu iedarbību bērniem. Sildenafila plazmas koncentrācijas pusperioda vērtība bija aptuveni 4,2-4,4 stundas uz ķermeņa masu no 10 līdz 70 kg, un neuzrādīja nekādu klīniski nozīmīgu atšķirību. Cmax pēc vienreizējas 20 mg sildenafila iekšķīgas devas tika aprēķināts kā 49, 104 un 165 ng/ml pacientiem ar ķermeņa masu attiecīgi 70, 20 un 10 kg. Cmax pēc vienas 10 mg sildenafila iekšķīgas devas tika aprēķināts kā 24, 53 un 85 ng/ml pacientiem ar ķermeņa masu attiecīgi 70, 20 un 10 kg. Tmax tika noteikts aptuveni pēc 1 stundas un gandrīz nebija atkarīgs no ķermeņa masas.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurku mazuļiem, kas bija pre- un postnatāli ārstēti ar 60 mg/kg sildenafila, ekspozīcijā, kas ir aptuveni piecdesmit reizes lielāka nekā ekspozīcija cilvēkam, lietojot 20 mg trīs reizes dienā, tika novērots samazināts metiena lielums, samazināts mazuļa svars 1. dienā un samazināta 4-dienu dzīvildze. Efekti neklīniskajos pētījumos tika atzīmēti ekspozīcijās, kas bija pietiekoši pārākas par maksimālo ekspozīciju cilvēkiem, tā norādot uz mazu saistību ar klīnisko pielietošanu.

Dzīvniekiem pie klīniski nozīmīgas iedarbības netika novērotas blakusparādības ar iespējamu nozīmi klīniskajā lietošanā, kādas nav novērotas arī klīniskajos pētījumos.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai:

Sorbīts (E420)

Bezūdens citronskābe

Sukraloze

Nātrija citrāts (E331)

Ksantāna gumija

Titāna dioksīds (E 171)

Nātrija benzoāts (E 211)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Vīnogu aromāts:

Maltodekstrīns

Vīnogu sulas koncentrāts

Akācijas gumija

Ananāsu sulas koncentrāts

Bezūdens citronskābe

Dabīgas aromātvielas

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

Pēc izšķīdināšanas suspensija iekšķīgai lietošanai stabilitāti saglabā 30 dienas.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Pulveris

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vai ledusskapī (2°C līdz 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Viena 125 ml dzintarkrāsas stikla pudele (ar skrūvējamu polipropilēna vāciņu) satur 32,27 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Pēc izšķīdināšanas pudele satur 112 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas, no kuriem 90 ml ir paredzēti dozēšanai un lietošanai.

Iepakojuma lielums: 1 pudele.

Katrs iepakojums satur arī polipropilēna mērtrauciņu (ar 30 ml atzīmi), polipropilēna šļirci (3 ml) perorālai dozēšanai ar ABPE virzuli un pudelē iespiežamu ZBPE adapteru.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ieteicams, lai farmaceits, pirms zāļu izsniegšanas pacientam, izšķīdinātu Revatio pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Norādījumi suspensijas pagatavošanai

**Ievērot:** pudeles satura izšķīdināšanai jāizmanto kopējais ūdens tilpums 90 ml (3 x 30 ml) neatkarīgi no lietošanai paredzētās devas.

1. Sakratīt pudeli, lai atbrīvotu pulveri.
2. Noņemt vāciņu.
3. Nomērīt 30 ml ūdens, izmantojot mērtrauciņu (atrodams iepakojuma iekšpusē) līdz augšējai atzīmes līnijai un ieliet ūdeni pudelē. Atkārtoti izmantojot mērtrauciņu, vēlreiz pudelē ieliet 30 ml ūdens. (1. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure1 |
| 1. zīmējums |

1. Uzlikt vāciņu un pudeli enerģiski kratīt vismaz 30 sekundes. (2. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure2 |
| 2. zīmējums |

1. Noņemt vāciņu.
2. Atkārtoti izmantojot mērtrauciņu, vēlreiz pudelē ieliet 30 ml ūdens. Jums vienmēr kopumā jāpievieno 90 ml ūdens (3 x 30 ml), neatkarīgi no lietošanai paredzētās devas. (3. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure3 |
| 3. zīmējums |

1. Uzlikt vāciņu un pudeli enerģiski kratīt vismaz 30 sekundes. (4. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure4 |
| 4. zīmējums |

1. Noņemt vāciņu.
2. Pudeles kaklā iespiest pudeles adapteru (kā parādīts zemāk esošajā 5. zīmējumā). Adapters nodrošina iespēju no pudeles iepildīt dozēšanas šļircē zāles iekšķīgai ievadīšanai. Uzlikt pudelei vāciņu.

|  |
| --- |
| figure5 |
| 5. zīmējums |

1. Pēc pulvera izšķīdināšanas tiek iegūta balta suspensija iekšķīgai lietošanai ar vīnogu aromātu. Uz pagatavotās suspensijas pudeles etiķetes uzrakstīt datumu, līdz kuram tā derīga (pagatavotas suspensijas derīguma termiņš ir 30 dienas no izšķīdināšanas). Jebkura atlikusī suspensijas daļa pēc šī datuma ir jāiznīcina vai jāatdod farmaceitam.

Lietošanas instrukcija:

1. Pirms lietošanas enerģiski sakratīt aizvērtu pagatavotās suspensijas pudeli vismaz 10 sekundes. Noņemt vāciņu. (6. zīmējums)

|  |
| --- |
| Figure6 |
| 6. zīmējums |

1. Pudelei atrodoties stāvus uz līdzenas virsmas, ievietot dozēšanas šļirces galu adapterā. (7. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure7 |
| 7. zīmējums |

1. Apgriezt pudeli otrādi, noturot dozēšanas šļirci pudeles adapterā. Lēnām atvilkt šļirces virzuli līdz atzīmei, kura norāda Jums paredzēto devu (1 ml nodrošina 10 mg devu, 2 ml nodrošina 20 mg devu). Lai precīzi nomērītu devu, virzuļa augšējai maliņai jābūt vienā līnijā ar atbilstošo šļirces iedaļas atzīmi. (8. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure8 |
| 8. zīmējums |

1. Ja redzami lieli burbuļi, lēnām iespiest virzuli atpakaļ šļircē. Tas iespiedīs zāles atpakaļ pudelē. Atkārtot 3. punktā norādīto darbību.
2. Apgriezt pudeli atpakaļ stāvus, atstājot šļirci vietā. Izņemt dozēšanas šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai no pudeles.
3. Ievietot dozēšanas šļirces galu mutē. Pagriezt šļirces galu pret vaigu. LĒNI izspiest šļirces virzuli. Neizšļākt zāles ātri. Ja zāles tiek dotas bērnam, pirms zāļu ievadīšanas pārliecināties, ka bērns atrodas sēdus stāvoklī vai tiek pieturēts stāvus. (9. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure9 |
| 9. zīmējums |

1. Uzlikt pudelei vāciņu, neizņemot adapteru. Izmazgāt dozēšanas šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai, kā norādīts zemāk.

Šļirces tīrīšana un uzglabāšana:

1. Šļirce ir jāizmazgā pēc katras devas. Izņemt virzuli no šļirces un mazgāt abas daļas ūdenī.

2. Nožāvēt abas daļas. Iespiest virzuli atpakaļ šļircē. Uzglabāt to sausā un drošā vietā kopā ar zālēm.

Pēc izšķīdināšanas suspensija iekšķīgai lietošanai jāievada, izmantojot vienīgi iepakojumam pievienoto dozēšanas šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai. Sīkāku informāciju par lietošanu skatīt lietošanas instrukcijā.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nīderlande

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/318/003

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005. gada 28. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 23. septembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

**II PIELIKUMS**

**A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

# A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

20 mg apvalkotās tabletes, 0,8 ml/ml šķīdums injekcijām un 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Fareva Amboise

Zone Industrielle

29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse

Francija

20 mg apvalkotās tabletes un 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1

Komárom, 2900

Ungārija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

# B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

# C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumuunperiodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē*.*

# D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

* pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma*;*
* ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā*.*

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

# A. MARĶĒJUMA TEKSTS

|  |
| --- |
| **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**  **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS/KARTONA KASTĪTE** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Revatio 20 mg apvalkotās tabletes

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)** |

Katra tablete satur 20 mg sildenafila (citrāta veidā).

|  |
| --- |
| **3. PALĪGVIELU SARAKSTS** |

Satur laktozes monohidrātu.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

|  |
| --- |
| **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS** |

90 apvalkotās tabletes

90 x 1 apvalkotās tabletes

300 apvalkotās tabletes

|  |
| --- |
| **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)** |

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

|  |
| --- |
| **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ** |

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

|  |
| --- |
| **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS** |

|  |
| --- |
| **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI** |

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

|  |
| --- |
| **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS** |

|  |
| --- |
| **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nīderlande

|  |
| --- |
| **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)** |

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

|  |
| --- |
| **13. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA** |

|  |
| --- |
| **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU** |

**16. informācija braila rakstā**

Revatio 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA**  **TIEŠAIS IEPAKOJUMS/BLISTERS** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Revatio 20 mg tabletes

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

Upjohn

|  |
| --- |
| **3. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CITA** |

|  |
| --- |
| **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**  **KARTONA KASTĪTE** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Revatio 0,8 ml/ml šķīdums injekcijām

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)** |

Katrs mililitrs šķīduma satur 0,8 mg sildenafila (citrāta veidā). Katrs 20 ml flakons satur 12,5 ml šķīduma (10 mg sildenafila (citrāta veidā)).

|  |
| --- |
| **3. PALĪGVIELU SARAKSTS** |

Satur glikozi un ūdeni injekcijām.

|  |
| --- |
| **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS** |

Šķīdums injekcijām

1 flakons 10 mg/12,5 ml

|  |
| --- |
| **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)** |

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

|  |
| --- |
| **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ** |

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

|  |
| --- |
| **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS** |

|  |
| --- |
| **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI** |

|  |
| --- |
| **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS** |

|  |
| --- |
| **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nīderlande

|  |
| --- |
| **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)** |

EU/1/05/318/002

|  |
| --- |
| **13. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA** |

|  |
| --- |
| **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU** |

**16. informācija braila rakstā**

Revatio 0,8 mg/ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  **FLAKONA ETIĶETE** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Revatio 0,8 ml/ml šķīdums injekcijām

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)** |

Katrs mililitrs šķīduma satur 0,8 mg sildenafila (citrāta veidā). Katrs 20 ml flakons satur 12,5 ml šķīduma (10 mg sildenafila (citrāta veidā)).

|  |
| --- |
| **3. PALĪGVIELU SARAKSTS** |

Satur glikozi un ūdeni injekcijām.

|  |
| --- |
| **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS** |

Šķīdums injekcijām

1 flakons 10 mg/12,5 ml

|  |
| --- |
| **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)** |

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

|  |
| --- |
| **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ** |

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

|  |
| --- |
| **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS** |

|  |
| --- |
| **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI** |

|  |
| --- |
| **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS** |

|  |
| --- |
| **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nīderlande

|  |
| --- |
| **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)** |

EU/1/05/318/002

|  |
| --- |
| **13. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA** |

|  |
| --- |
| **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU** |

**16. informācija braila rakstā**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

|  |
| --- |
| **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**  **KARTONA KASTĪTE** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Revatio 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)** |

Pēc izšķīdināšanas viena pudele satur 1,12 g sildenafila (citrāta veidā) ar beigu tilpumu 112 ml.

Katrs mililitrs pagatavotas suspensijas satur 10 mg sildenafila (citrāta veidā).

|  |
| --- |
| **3. PALĪGVIELU SARAKSTS** |

Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E420) un nātrija benzoāts (E211).

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

|  |
| --- |
| **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS** |

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

1 pudele

1 iespiežams pudeles adapters, 1 mērtrauciņš, 1 dozēšanas šļirce zāļu iekšķīgai ievadīšanai

|  |
| --- |
| **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)** |

Pirms lietošanas pudeli kārtīgi sakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Norādījumi suspensijas pagatavošanai:

Sakratīt pudeli, lai atbrīvotu pulveri, un noņemt vāciņu.

Pievienot **kopējo** ūdens tilpumu 90 ml (3 x 30 ml), **stingri ievērojot lietošanas instrukciju**, nodrošinot, ka pudele tiek enerģiski sakratīta pēc 60 ml un atlikušo 30 ml pievienošanas. Noņemt vāciņu atkārtoti, pudeles kaklā iespiest pudeles adapteru. Piezīme: derīgs 30 dienas pēc izšķīdināšanas.

|  |
| --- |
| **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ** |

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

|  |
| --- |
| **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS** |

|  |
| --- |
| **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI** |

Pulveris: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Pagatavota suspensija: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vai ledusskapī (2°C līdz 8°C). Nesasaldēt. Pēc 30 dienām jebkura atlikusī suspensijas daļa jāiznīcina.

|  |
| --- |
| **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS** |

|  |
| --- |
| **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nīderlande

|  |
| --- |
| **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)** |

EU/1/05/318/003

|  |
| --- |
| **13. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA** |

|  |
| --- |
| **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU** |

**16. informācija braila rakstā**

Revatio 10 mg/ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  **PUDELE** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Revatio 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)** |

Pēc izšķīdināšanas viena pudele satur 1,12 g sildenafila (citrāta veidā) ar beigu tilpumu 112 ml.

Katrs mililitrs pagatavotās suspensijas satur 10 mg sildenafila (citrāta veidā).

|  |
| --- |
| **3. PALĪGVIELU SARAKSTS** |

Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E420) un nātrija benzoāts (E211).

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

|  |
| --- |
| **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS** |

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

|  |
| --- |
| **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)** |

Pirms lietošanas pudeli kārtīgi sakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Norādījumi suspensijas pagatavošanai:

Sakratīt pudeli, lai atbrīvotu pulveri, un noņemt vāciņu.

Pievienot **kopējo** ūdens tilpumu 90 ml (3 x 30 ml), **stingri ievērojot lietošanas instrukciju**, nodrošinot, ka pudele tiek enerģiski sakratīta pēc 60 ml un atlikušo 30 ml pievienošanas. Noņemt vāciņu atkārtoti, pudeles kaklā iespiest pudeles adapteru. Piezīme: derīgs 30 dienas pēc izšķīdināšanas.

|  |
| --- |
| **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ** |

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

|  |
| --- |
| **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS** |

|  |
| --- |
| **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI** |

Pulveris: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Pagatavota suspensija: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vai ledusskapī (2°C līdz 8°C). Nesasaldēt. Pēc 30 dienām jebkura atlikusī suspensijas daļa jāiznīcina.

|  |
| --- |
| **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS** |

|  |
| --- |
| **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS VAI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA LOGOTIPS** |

Upjohn

|  |
| --- |
| **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)** |

EU/1/05/318/003

|  |
| --- |
| **13. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA** |

|  |
| --- |
| **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU** |

**16. informācija braila rakstā**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

# B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Revatio 20 mg apvalkotās tabletes**

sildenafil

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.

- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Revatio un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Revatio lietošanas
3. Kā lietot Revatio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Revatio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Revatio un kādam nolūkam tās lieto**

Revatio satur aktīvo vielu sildenafilu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par 5. tipa fosfodiesterāzes (PED5) inhibitoriem.

Revatio paplašina plaušu asinsvadus, tādējādi pazeminot asinsspiedienu plaušās.

Revatio lieto, lai ārstētu paaugstinātu spiedienu plaušu asinsvados (pulmonālo arteriālo hipertensiju) pieaugušajiem un bērniem un pusaudžiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem.

**2. Kas Jums jāzina pirms Revatio lietošanas**

**Nelietojiet Revatio** **šādos gadījumos**

* Ja Jums ir alerģija pret sildenafilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
* Ja Jūs lietojat zāles, kuras satur nitrātus vai slāpekļa oksīda donorus, piemēram, amilnitrītu (“uzbudinātājs”). Šīs zāles bieži paraksta, lai novērstu sāpes krūtīs (stenokardiju). Revatio var bīstami pastiprināt šo zāļu darbību. Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, pastāstiet to savam ārstam. Ja īsti nezinat, kāda veida zāles Jūs lietojat, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
* Ja Jūs lietojat riociguatu. Šīs zāles lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas (t.i., augsta asinsspiediena plaušās) un hroniskās tromboemboliskās pulmonārās hipertensijas (t.i., asins trombu radīta augsta asinsspiediena plaušās) ārstēšanai. Ir pierādīts, ka FDE-5 inhibitori, tajā skaitā Revatio, palielina šo zāļu hipotensīvo iedarbību. Ja Jūs lietojat riociguatu vai neesat pārliecināts, kā to lietot, jautājiet to savam ārstam.
* Ja Jums nesen bijis insults, sirdslēkme vai Jums ir smaga aknu slimība vai zems asinsspiediens (<90/50 mmHg).
* Ja Jūs lietojat zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai, tādas kā ketokonazolu vai itrakonazolu, vai zāles, kas satur ritonavīru (pret HIV).
* Ja Jums jebkad ir bijis redzes zudums, ko izrasījusi traucēta asins pieplūde acs nervam, ko sauc par nearterītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju (NPION).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Revatio lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja

* Jūsu slimību izraisa nosprostota vai sašaurināta vēna plaušās drīzāk nekā nosprostota vai sašaurināta artērija;
* Jums ir smaga sirds slimība;
* Jums ir problēma ar sirds kambaru darbību;
* Jums ir augsts asinsspiediens plaušu asinsvados;
* Jums ir zems asinsspiediens miera stāvoklī;
* Jums ir liels šķidruma zudums (dehidratācija), kas var rasties pastiprinātas svīšanas gadījumā vai neuzņemot šķidrumu pietiekošā daudzumā. Tas var rasties saslimšanas gadījumā, kas norisinās ar drudzi, vemšanu vai caureju;
* Jums ir reta iedzimta acu slimība *(retinitis pigmentosa*);
* Jums ir izmaiņas sarkanajos asins ķermenīšos (sirpjveida šūnu anēmija), asins vēzis (leikoze), kaulu smadzeņu vēzis (multiplā mieloma) vai jebkāda dzimumlocekļa slimība vai deformācija;
* Jums šobrīd ir kuņģa čūla, asins recēšanas traucējumi (piemēram, hemofilija) vai problēmas ar deguna asiņošanu;
* Jūs lietojat zāles erektīlās disfunkcijas ārstēšanai.

Lietojot vīriešu erektīlās disfunkcijas ārstēšanai, tika ziņots par PED5 inhibitoru, ieskaitot sildenafila, izraisītām ar redzi saistītām blakusparādībām: daļēju, pēkšņu, pārejošu vai paliekošu redzes pasliktināšanos vai tās zudumu vienā vai abās acīs.

Ja Jums ir pēkšņa redzes pasliktināšanās vai pēkšņs redzes zudums, **pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu** (skatīt arī 4. punktu).

Saņemti ziņojumi par ilgstošu un dažreiz sāpīgu erekciju pēc sildenafila lietošanas. Ja Jums ir erekcija, kas ilgst vairāk par 4 stundām, **pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu** (skatīt arī 4. punktu).

*Īpaši apsvērumi pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem*

Ja Jūs slimojat ar nieru vai aknu slimību, Jums tas jāpasaka ārstam, jo var būt nepieciešama devas pielāgošana.

**Bērni**

Revatio nedrīkst lietot bērniem līdz 1 gada vecumam.

**Citas zāles un Revatio**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

* Zāles, kuras satur nitrātus vai slāpekļa oksīda donorus, piemēram, amilnitrītu (“uzbudinātājs”). Šīs zāles bieži paraksta, lai novērstu stenokardiju vai „sāpes krūtīs” (skatīt 2. punktu Pirms Revatio lietošanas).
* Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat riociguatu.
* Līdzekļi pulmonālās hipertensijas ārstēšanai (piemēram, bosentāns, iloprosts).
* Zāles, kas satur asinszāli (ārstniecības augs), rifampicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu (lieto arī epilepsijas ārstēšanai).
* Zāles asins šķidrināšanai (piemēram, varfarīns), lai gan tās neizraisīja nekādas nevēlamas blakusparādības.
* Zāles, kas satur eritromicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu (antibiotiskie līdzekļi, ko lieto noteiktu bakteriālu infekciju ārstēšanai), sahinavīru (HIV ārstēšanai) vai nefazodonu (garīgas depresijas ārstēšanai), jo var būt nepieciešama devas pielāgošana.
* Alfa blokatori (piem., doksazosīns), ko izmanto augsta asinsspiediena ārstēšanai vai ar prostatu saistītu problēmu ārstēšanai, jo šo divu zāļu kombinācija var izraisīt pazemināta asinsspiediena radītos simptomus (piem., reiboni, apdullumu).
* Zāles, kas satur sakubitrilu/valsartānu, ko lieto sirds mazspējas ārstēšanai.

**Revatio** **kopā ar uzturu un dzērienu**

Jums nevajadzētu dzert greipfrūtu sulu Revatio lietošanas laikā.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Revatio grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Revatio nevajadzētu nozīmēt sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien netiek izmantota atbilstoša kontracepcijas metode.

Revatio nokļūst mātes pienā ļoti nelielā daudzumā, un netiek paredzēts, ka tas varētu kaitēt Jūsu bērnam.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Revatio var izraisīt reiboni un ietekmēt redzi. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas Jums jāzina, kā Jūs reaģējat uz zālēm.

**Revatio satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

**Revatio satur nātriju**

Revatio 20 mg tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**3. Kā lietot Revatio**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 20 mg trīs reizes dienā (ar 6 līdz 8 stundu intervālu), lietojot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

**Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Bērniem un pusaudžiem 1 līdz 17 gadu vecumā ieteicamā deva ir vai nu 10 mg trīs reizes dienā bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu ≤20 kg, vai 20 trīs reizes dienā bērniem un pusaudžiem ar svaru >20 kg, lietojot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm. Augstākas devas bērniem nedrīkst lietot. Šīs zāles drīkst lietot tikai tad, ja nozīmētā deva ir 20 mg trīs reizes dienā. Pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 20 kg un jaunākiem pacientiem, kuriem tabletes norīšana var sagādāt grūtības, citas zāļu formas var būt lietošanai atbilstošākas.

**Ja esat lietojis Revatio vairāk nekā noteikts**

Jūs nedrīkstat lietot vairāk zāļu, nekā Jūsu ārsts norādījis.

Ja esat lietojis vairāk zāļu, nekā Jums teikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Revatio lietošana vairāk nekā noteikts var izraisīt zināmo blakusparādību palielināšanās risku.

**Ja esat aizmirsis lietot Revatio**

Ja esat aizmirsis lietot Revatio, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot Jūsu zāles parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

**Ja pārtraucat lietot Revatio**

Pēkšņa Revatio lietošanas pārtraukšana var radīt Jūsu simptomu pasliktināšanos. Nepārtrauciet lietot Revatio, ja vien ārsts to Jums nav licis darīt. Jūsu ārsts var likt Jums samazināt devu dažas dienas pirms pilnīgas lietošanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, Revatio var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām, pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu (skatīt arī 2. punktu):

- ja Jūs novērojat pēkšņu redzes pasliktināšanos vai zudumu (biežums nav zināms);

- ja Jūs novērojat erekciju, kas ilgst vairāk par 4 stundām. Ir saņemti ziņojumi par ilgstošu un dažreiz sāpīgu erekciju vīriešiem pēc sildenafila lietošanas (biežums nav zināms).

Pieaugušie

Ļoti bieži ziņotās (var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10) blakusparādības bija galvassāpes, sejas pietvīkums, gremošanas traucējumi, caureja un sāpes rokās vai kājās.

Bieži ziņotās (var rasties līdz 1 pacientam no 10) blakusparādības: zemādas infekcija, gripai līdzīgi simptomi, sinusu iekaisums, samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits (anēmija), šķidruma aizture organismā, miega traucējumi, nemiers, migrēna, trīcēšana, sāpes un durstīšanas sajūta, dedzināšanas sajūta, samazināta pieskāriena jutība, asiņošana acs mugurējā daļā, redzes pārmaiņas, aizmiglota redze un paaugstināta jutība pret gaismu, krāsu redzes pārmaiņas, acs kairinājums, asins pieplūde acīs/ sarkanas acis, reibonis, bronhīts, deguna asiņošana, deguna tecēšana, klepus, aizlikts deguns, kuņģa iekaisums, gastroenterīts, grēmas, hemoroīdi, vēdera uzpūšanās, sausa mute, matu izkrišana, ādas apsārtums, svīšana naktīs, muskuļu sāpes, muguras sāpes, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās.

Retāk ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 pacientam no 100) ietvēra: samazinātu redzes asumu, redzes dubultošanos, traucējošas sajūtas acīs, asiņošanu no dzimumlocekļa, asinis spermā un/vai urīnā un krūšu palielināšanos vīriešiem.

Ir saņemti ziņojumi par izsitumiem uz ādas, pēkšņu dzirdes pasliktināšanos vai zudumu un pazeminātu asinsspiedienu ar sastopamības biežumu „nav zināmi” (sastopamības biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt).

Bērni un pusaudži

Bieži ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām (var rasties līdz 1 pacientam no 10): pneimonija, sirds mazspēja, sirds labā kambara mazspēja, ar sirdi saistīts šoks, augsts asinsspiediens plaušās, sāpes krūtīs, ģībonis, elpceļu infekcijas, bronhīts, vīrusu infekcija kuņģa un zarnu traktā, urīnceļu infekcijas un caurumi zobos.

Šīs blakusparādības tika uzskatītas par saistītām ar terapiju un tika novērotas retāk (var rasties līdz 1 pacientam no 100): alerģiska reakcija (piemēram, ādas izsitumi, sejas, lūpu un mēles pietūkums, sēkšana, apgrūtināta elpošana vai rīšana), krampji, neregulāra sirdsdarbība, dzirdes traucējumi, elpas trūkums, gremošanas trakta iekaisums, traucētas gaisa plūsmas izraisīta sēkšana.

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10) bija galvassāpes, vemšana, kakla infekcijas, drudzis, caureja, gripa un deguna asiņošana.

Bieži ziņotās blakusparādības (var rasties līdz 1 pacientam no 10) bija slikta dūša, pastiprināta erekcija, pneimonija un iesnas.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Revatio**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Revatio satur**

* Aktīvā viela ir sildenafils (sildenafil). Katra tablete satur 20 mg sildenafila (citrāta veidā).
* Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodolā: mikrokristāliska celuloze, bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts, nātrija kroskarmeloze (skatīt 2. punktu “Revatio satur nātriju”), magnija stearāts.

Tabletes apvalkā: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu “Revatio satur laktozi”), glicerola triacetāts.

**Revatio ārējais izskats un iepakojums**

Revatio apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas tabletes. Tām uz vienas puses ir uzraksts “VLE”, uz otras “RVT 20”. Tabletes ir blisteru iepakojumos pa 90 tabletēm kastītē, 90 x 1 tabletes perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā un blisteru iepakojumos pa 300 tabletēm kastītē. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Revatio 0,8 mg/ml šķīdums injekcijām**

sildenafil

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.

- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Revatio un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Revatio lietošanas
3. Kā lietot Revatio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Revatio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Revatio un kādam nolūkam tās lieto**

Revatio satur aktīvo vielu sildenafilu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par 5. tipa fosfodiesterāzes (PED5) inhibitoriem.

Revatio paplašina plaušu asinsvadus, tādējādi pazeminot asinsspiedienu plaušās.

Revatio lieto, lai ārstētu paaugstinātu spiedienu plaušu asinsvados (pulmonālo arteriālo hipertensiju) pieaugušajiem.

Revatio šķīdums injekcijām ir alternatīva Revatio zāļu forma pacientiem, kuri pagaidām nevar lietot savas Revatio tabletes.

**2. Kas Jums jāzina pirms Revatio ievadīšanas**

**Jums nedrīkst ievadīt Revatio** **šādos gadījumos**

* Ja Jums ir alerģija pret sildenafilu vai kādu citu (6. punktā minēto) Revatio sastāvdaļu.
* Ja Jūs lietojat zāles, kuras satur nitrātus vai slāpekļa oksīda donorus, piemēram, amilnitrītu (“uzbudinātājs”). Šīs zāles bieži paraksta, lai novērstu sāpes krūtīs (stenokardiju). Revatio var bīstami pastiprināt šo zāļu darbību. Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, pastāstiet to savam ārstam. Ja īsti nezinat, kāda veida zāles Jūs lietojat, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
* Ja Jūs lietojat riociguatu. Šīs zāles lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas (t.i., augsta asinsspiediena plaušās) un hroniskās tromboemboliskās pulmonārās hipertensijas (t.i., asins trombu radīta augsta asinsspiediena plaušās) ārstēšanai. Ir pierādīts, ka FDE-5 inhibitori, tajā skaitā Revatio, palielina šo zāļu hipotensīvo iedarbību. Ja Jūs lietojat riociguatu vai neesat pārliecināts, kā to lietot, jautājiet to savam ārstam.
* Ja Jums nesen bijis insults, sirdslēkme vai jums ir smaga aknu slimība vai zems asinsspiediens (<90/50 mmHg).
* Ja Jūs lietojat zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai, tādas kā ketokonazolu vai itrakonazolu, vai zāles, kas satur ritonavīru (pret HIV).
* Ja Jums jebkad ir bijis redzes zudums, k o izraisījusi traucēta asins pieplūde acs nervam, ko sauc par nearterītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju (NPION).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Revatio lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja

* Jūsu slimību izraisa nosprostota vai sašaurināta vēna plaušās drīzāk nekā nosprostota vai sašaurināta artērija;
* Jums ir smaga sirds slimība;
* Jums ir problēma ar sirds kambaru darbību;
* Jums ir augsts asinsspiediens plaušu asinsvados;
* Jums ir zems asinsspiediens miera stāvoklī;
* Jums ir liels šķidruma zudums (dehidratācija), kas var rasties pastiprinātas svīšanas gadījumā vai neuzņemot šķidrumu pietiekošā daudzumā. Tas var rasties saslimšanas gadījumā, kas norisinās ar drudzi, vemšanu vai caureju;
* Jums ir reta iedzimta acu slimība *(retinitis pigmentosa)*;
* Jums ir izmaiņas sarkanajos asins ķermenīšos (sirpjveida šūnu anēmija), asins vēzis (leikoze), kaulu smadzeņu vēzis (multiplā mieloma) vai jebkāda dzimumlocekļa slimība vai deformācija;
* Jums šobrīd ir kuņģa čūla, asins recēšanas traucējumi (piemēram, hemofilija) vai problēmas ar deguna asiņošanu;
* Jūs lietojat zāles erektīlās disfunkcijas ārstēšanai.

Lietojot vīriešu erektīlās disfunkcijas ārstēšanai, tika ziņots par PED5 inhibitoru, ieskaitot sildenafila, izraisītām ar redzi saistītām blakusparādībām: daļēju, pēkšņu, pārejošu vai paliekošu redzes pasliktināšanos vai tās zudumu vienā vai abās acīs.

Ja Jums ir pēkšņa redzes pasliktināšanās vai pēkšņs redzes zudums, **pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu** (skatīt arī 4. punktu).

Saņemti ziņojumi par ilgstošu un dažreiz sāpīgu erekciju (priapismu) pēc sildenafila lietošanas. Ja Jums ir erekcija, kas ilgst vairāk par 4 stundām, **pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu** (skatīt arī 4. punktu).

*Īpaši apsvērumi pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem*

Ja Jūs slimojat ar nieru vai aknu slimību, Jums tas jāpasaka ārstam, jo var būt nepieciešama devas pielāgošana.

**Bērni un pusaudži**

Revatio nenozīmē bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

**Citas zāles un Revatio**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

* Zāles, kuras satur nitrātus vai slāpekļa oksīda donorus, piemēram, amilnitrītu (“uzbudinātājs”). Šīs zāles bieži paraksta, lai novērstu stenokardiju vai „sāpes krūtīs” (skatīt 2. punktu „Pirms Revatio lietošanas”).
* Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat riociguatu.
* Līdzekļi pulmonālās hipertensijas ārstēšanai (piemēram, bosentāns, iloprosts).
* Zāles, kas satur asinszāli (ārstniecības augs), rifampicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu (lieto arī epilepsijas ārstēšanai).
* Zāles asins šķidrināšanai (piemēram, varfarīns), lai gan tās neizraisīja nekādas nevēlamas blakusparādības.
* Zāles, kas satur eritromicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu (antibiotiskie līdzekļi, ko lieto noteiktu bakteriālu infekciju ārstēšanai), sahinavīru (HIV ārstēšanai) vai nefazodonu (garīgas depresijas ārstēšanai), jo var būt nepieciešama devas pielāgošana.
* Alfa blokatori (piem., doksazosīns), ko izmanto augsta asinsspiediena ārstēšanai vai ar prostatu saistītu problēmu ārstēšanai, jo šo divu zāļu kombinācija var izraisīt pazemināta asinsspiediena radītos simptomus (piem., reiboni, apdullumu).
* Zāles, kas satur sakubitrilu/valsartānu, ko lieto sirds mazspējas ārstēšanai.

**Revatio** **kopā ar uzturu un dzērienu**

Jums nevajadzētu dzert greipfrūtu sulu Revatio lietošanas laikā.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Revatio grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Revatio nevajadzētu nozīmēt sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien netiek izmantota atbilstoša kontracepcijas metode.

Revatio nokļūst mātes pienā ļoti nelielā daudzumā, un netiek paredzēts, ka tas varētu kaitēt Jūsu bērnam.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Revatio var izraisīt reiboni un ietekmēt redzi. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas Jums jāzina, kā Jūs reaģējat uz zālēm.

**3. Kā lietot Revatio**

Revatio ievada vēnā, un injekciju Jums vienmēr veiks ārsts vai veselības aprūpes darbinieks. Ārsts noteiks, cik ilgi Jums jāārstējas, cik Revatio šķīduma intravenozo injekciju Jūs katru dienu saņemsiet un sekos Jūsu reakcijai un stāvoklim. Parastā deva ir 10 mg (atbilst 12,5 ml) trīs reizes dienā.

Revatio injekciju vēnā Jūs saņemsiet Revatio tablešu vietā.

**Ja esat saņēmuši Revatio vairāk nekā noteikts**

Ja Jums ir bažas, ka Jums varētu būt ievadīts pārāk daudz Revatio, nekavējoties pasakiet to savam ārstam vai medicīnas māsai. Revatio lietošana vairāk nekā noteikts var izraisīt zināmo blakusparādību palielināšanās risku.

**Ja izlaista Revatio deva**

Tā kā Jūs šīs zāles saņemsiet stingrā ārsta uzraudzībā, maz ticams, ka kāda deva varētu tikt izlaista. Tomēr tad, ja Jums šķiet, ka ir aizmirsts ievadīt devu, pasakiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Nedrīkst ievadīt divkāršu devu, lai kompensētu izlaistu devu.

**Ja pārtraucat lietot Revatio**

Pēkšņa Revatio ārstēšanas pārtraukšana var radīt Jūsu simptomu pasliktināšanos. Jūsu ārsts var Jums samazināt devu dažas dienas pirms pilnīgas lietošanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, Revatio var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām, pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu (skatīt arī 2. punktu):

- ja Jūs novērojat pēkšņu redzes pasliktināšanos vai zudumu (biežums nav zināms);

- ja Jūs novērojat erekciju, kas ilgst vairāk par 4 stundām. Ir saņemti ziņojumi par ilgstošu un dažreiz sāpīgu erekciju vīriešiem pēc sildenafila lietošanas (biežums nav zināms).

Pieaugušie

Klīniskā pētījuma laikā, ievadot Revatio intravenozi, ziņots par tādām pašām blakusparādībām kā perorālā Revatio klīniskās izpētes gaitā. Klīnisko pētījumu laikā bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10) ziņots par sejas pietvīkumu, galvas sāpēm, pazeminātu asins spiedienu un sliktu dūšu.

Klīniskos pētījumos pacientiem ar pulmonālu arteriālo hipertensiju bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10) reģistrēts sejas pietvīkums un slikta dūša.

Klīniskos pētījumos ar Revatio tabletēm ļoti bieži ziņotās (var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10) blakusparādības bija galvassāpes, sejas pietvīkums, gremošanas traucējumi, caureja un sāpes locekļos.

Bieži ziņotās (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10) blakusparādības: zemādas infekcija, gripai līdzīgi simptomi, sinusu iekaisums, samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits (anēmija), šķidruma aizture organismā, miega traucējumi, nemiers, migrēna, trīcēšana, sāpes un durstīšanas sajūta, dedzināšanas sajūta, samazināta pieskāriena jutība, asiņošana acs mugurējā daļā, redzes pārmaiņas, aizmiglota redze un paaugstināta jutība pret gaismu, krāsu redzes pārmaiņas, acs kairinājums, asins pieplūde acīs/ sarkanas acis, reibonis, bronhīts, deguna asiņošana, deguna tecēšana, klepus, aizlikts deguns, kuņģa iekaisums, gastroenterīts, grēmas, hemoroīdi, vēdera uzpūšanās, sausa mute, matu izkrišana, ādas apsārtums, svīšana naktīs, muskuļu sāpes, muguras sāpes, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās.

Retāk ziņotās blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100) ietvēra: samazinātu redzes asumu, redzes dubultošanos, traucējošas sajūtas acīs, asiņošanu no dzimumlocekļa, asinis spermā un/vai urīnā un krūšu palielināšanos vīriešiem.

Ir saņemti ziņojumi par izsitumiem uz ādas, pēkšņu dzirdes pasliktināšanos vai zudumu un pazeminātu asinsspiedienu ar sastopamības biežumu „nav zināmi” (sastopamības biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Revatio**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Revatio nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Revatio satur**

Aktīvā viela ir sildenafils. Katrs ml šķīduma satur 0,8 mg sildenafila (citrāta veidā).

Katrs 20 ml flakons satur 10 mg sildenafila (citrāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir glikoze un ūdens injekcijām.

**Revatio ārējais izskats un iepakojums**

Katrā Revatio šķīdums injekcijām iepakojumā ir viens caurspīdīga stikla 20 ml flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni, ko sedz alumīnija vāciņš.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Revatio 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai**

sildenafil

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.

- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Revatio un kādam nolūkam tās lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Revatio lietošanas

3. Kā lietot Revatio

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Revatio

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Revatio un kādam nolūkam tās lieto**

Revatio satur aktīvo vielu sildenafilu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par 5. tipa fosfodiesterāzes (PED5) inhibitoriem.

Revatio paplašina plaušu asinsvadus, tādējādi pazeminot asinsspiedienu plaušās.

Revatio lieto, lai ārstētu pulmonālo arteriālo hipertensiju (paaugstinātu spiedienu plaušu asinsvados) pieaugušajiem un bērniem, un pusaudžiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem.

**2. Kas Jums jāzina pirms Revatio lietošanas**

**Nelietojiet Revatio** **šādos gadījumos**

* Ja Jums ir alerģija pret sildenafilu vai kādu citu (6. punktā minēto) Revatio sastāvdaļu.
* Ja Jūs lietojat zāles, kuras satur nitrātus vai slāpekļa oksīda donorus, piemēram, amilnitrītu (“uzbudinātājs”). Šīs zāles bieži paraksta, lai novērstu sāpes krūtīs (stenokardija). Revatio var bīstami pastiprināt šo zāļu darbību. Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, pastāstiet to savam ārstam. Ja īsti nezinat, kāda veida zāles Jūs lietojat, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
* Ja Jūs lietojat riociguatu. Šīs zāles lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas (t.i., augsta asinsspiediena plaušās) un hroniskās tromboemboliskās pulmonārās hipertensijas (t.i., asins trombu radīta augsta asinsspiediena plaušās) ārstēšanai. Ir pierādīts, ka FDE-5 inhibitori, tajā skaitā Revatio, palielina šo zāļu hipotensīvo iedarbību. Ja Jūs lietojat riociguatu vai neesat pārliecināts, kā to lietot, jautājiet to savam ārstam.
* Ja Jums nesen bijis insults, sirdslēkme vai jums ir smaga aknu slimība vai zems asinsspiediens (<90/50 mmHg).
* Ja Jūs lietojat zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai, tādas kā ketokonazolu vai itrakonazolu, vai zāles, kas satur ritonavīru (pret HIV).
* Ja Jums jebkad ir bijis redzes zudums, ko izraisījusi traucēta asins pieplūde acs nervam, ko sauc par nearterītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju (NPION).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Revatio lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja

* Jūsu slimību izraisa nosprostota vai sašaurināta vēna plaušās drīzāk nekā nosprostota vai sašaurināta artērija;
* Jums ir smaga sirds slimība;
* Jums ir problēma ar sirds kambaru darbību;
* Jums ir augsts asinsspiediens plaušu asinsvados;
* Jums ir zems asinsspiediens miera stāvoklī;
* Jums ir liels šķidruma zudums (dehidratācija), kas var rasties pastiprinātas svīšanas gadījumā vai neuzņemot šķidrumu pietiekošā daudzumā. Tas var rasties saslimšanas gadījumā, kas norisinās ar drudzi, vemšanu vai caureju;
* Jums ir reta iedzimta acu slimība *(retinitis pigmentosa)*;
* Jums ir izmaiņas sarkanajos asins ķermenīšos (sirpjveida šūnu anēmija), asins vēzis (leikoze), kaulu smadzeņu vēzis (multiplā mieloma) vai jebkāda dzimumlocekļa slimība vai deformācija;
* Jums šobrīd ir kuņģa čūla, asins recēšanas traucējumi (piemēram, hemofilija) vai problēmas ar deguna asiņošanu;
* Jūs lietojat zāles erektīlās disfunkcijas ārstēšanai.

Lietojot vīriešu erektīlās disfunkcijas ārstēšanai, tika ziņots par PED5 inhibitoru, ieskaitot sildenafila, izraisītām ar redzi saistītām blakusparādībām: daļēju, pēkšņu, pārejošu vai paliekošu redzes pasliktināšanos vai tās zudumu vienā vai abās acīs.

Jums ir pēkšņa redzes pasliktināšanās vai pēkšņs redzes zudums, **pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu** (skatīt arī 4. punktu).

Saņemti ziņojumi par ilgstošu un dažreiz sāpīgu erekciju pēc sildenafila lietošanas. Ja Jums ir erekcija, kas ilgst vairāk par 4 stundām, **pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu** (skatīt arī 4. punktu).

*Īpaši apsvērumi pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem*

Ja Jūs slimojat ar nieru vai aknu slimību, Jums tas jāpasaka ārstam, jo var būt nepieciešama devas pielāgošana.

**Bērni un pusaudži**

Revatio nedrīkst lietot bērniem līdz 1 gada vecumam.

**Citas zāles un Revatio**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

* Zāles, kuras satur nitrātus vai slāpekļa oksīda donorus, piemēram, amilnitrītu (“uzbudinātājs”). Šīs zāles bieži paraksta, lai novērstu stenokardiju vai „sāpes krūtīs” (skatīt 2. punktu „Pirms Revatio lietošanas”).
* Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat riociguatu.
* Līdzekļi pulmonālās hipertensijas ārstēšanai (piemēram, bosentāns, iloprosts).
* Zāles, kas satur asinszāli (ārstniecības augs), rifampicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu (lieto arī epilepsijas ārstēšanai).
* Zāles asins šķidrināšanai (piemēram, varfarīns), lai gan tās neizraisīja nekādas nevēlamas blakusparādības.
* Zāles, kas satur eritromicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu (antibiotiskie līdzekļi, ko lieto noteiktu bakteriālu infekciju ārstēšanai), sahinavīru (HIV ārstēšanai) vai nefazodonu (garīgas depresijas ārstēšanai), jo var būt nepieciešama devas pielāgošana.
* Alfa blokatori (piem., doksazosīns), ko izmanto augsta asinsspiediena ārstēšanai vai ar prostatu saistītu problēmu ārstēšanai, jo šo divu zāļu kombinācija var izraisīt pazemināta asinsspiediena radītos simptomus (piem., reiboni, apdullumu).
* Zāles, kas satur sakubitrilu/valsartānu, ko lieto sirds mazspējas ārstēšanai.

**Revatio** **kopā ar uzturu un dzērienu**

Jums nevajadzētu dzert greipfrūtu sulu Revatio lietošanas laikā.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies

grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai

farmaceitu. Revatio grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Revatio nevajadzētu nozīmēt sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien netiek izmantota atbilstoša kontracepcijas metode.

Revatio nokļūst mātes pienā ļoti nelielā daudzumā, un netiek paredzēts, ka tas varētu kaitēt Jūsu bērnam.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Revatio var izraisīt reiboni un ietekmēt redzi. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas Jums jāzina, kā Jūs reaģējat uz zālēm.

**Revatio satur sorbītu**

Revatio 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur 250 mg sorbīta katrā mililitrā izšķīdinātas iekšķīgi lietojamas suspensijas.

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir kāda cukura nepanesība, vai

Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā

organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

**Revatio satur nātrija benzoātu**

Revatio 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur 1 mg nātrija benzoātu katrā mililitrā izšķīdinātas iekšķīgi lietojamas suspensijas. Nātrija benzoāts var paaugstināt noteiktas vielas – bilirubīna līmeni. Augsts bilirubīna līmenis var izraisīt dzelti (ādas un acu dzeltēšanu), un tas var arī izraisīt smadzeņu bojājumu (encefalopātiju) jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu veciem).

**Revatio satur nātriju**

Revatio 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā izšķīdinātas iekšķīgi lietojamas suspensijas – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**3. Kā lietot Revatio**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 20 mg trīs reizes dienā (ar 6 līdz 8 stundu intervālu), lietojot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

**Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Bērniem un pusaudžiem 1 līdz 17 gadu vecumā ieteicamā deva ir vai nu 10 mg (1 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas) trīs reizes dienā bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu ≤20 kg vai 20 mg (2 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas) trīs reizes dienā bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu >20 kg, lietojot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm. Augstākas devas bērniem nedrīkst lietot.

Pirms lietošanas iekšķīgi lietojamā suspensija kārtīgi jāsakrata vismaz 10 sekundes.

**Norādījumi iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai**

Ieteicams, lai Jūsu farmaceits, pirms zāļu izsniegšanas, pagatavotu (izšķīdinātu) suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Pagatavota suspensija iekšķīgai lietošanai ir šķidra. Ja pulveris nav izšķīdināts, Jums jāpagatavo suspensija iekšķīgai lietošanai, sekojot turpmākajiem norādījumiem.

**Ievērot:** pudeles satura izšķīdināšanai jāizmanto kopējais ūdens tilpums 90 ml (3 x 30 ml), neatkarīgi no lietošanai paredzētās devas.

1. Sakratīt pudeli, lai atbrīvotu pulveri.

2. Noņemt vāciņu.

3. Nomērīt 30 ml ūdens, izmantojot mērtrauciņu (atrodams iepakojuma iekšpusē) līdz augšējai atzīmes līnijai un ieliet ūdeni pudelē. Atkārtoti izmantojot mērtrauciņu vēlreiz pudelē ieliet 30 ml ūdens. (1. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure1 |
| 1. zīmējums |

4. Uzlikt vāciņu un pudeli enerģiski kratīt vismaz 30 sekundes. (2. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure2 |
| 2. zīmējums |

5. Noņemt vāciņu.

6. Atkārtoti izmantojot mērtrauciņu vēlreiz pudelē ieliet 30 ml ūdens. Jums vienmēr kopumā jāpievieno 90 ml ūdens (3 x 30 ml), neatkarīgi no lietošanai paredzētās devas. (3. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure3 |
| 3. zīmējums |

1. Uzlikt vāciņu un pudeli enerģiski kratīt vismaz 30 sekundes. (4. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure4 |
| 4. zīmējums |

8. Noņemt vāciņu.

9. Pudeles kaklā iespiest pudeles adapteru (kā parādīts zemāk esošajā 5. zīmējumā). Adapters nodrošina iespēju no pudeles iepildīt dozēšanas šļircē zāles iekšķīgai ievadīšanai. Uzlikt pudelei vāciņu.

|  |
| --- |
| figure5 |
| 5. zīmējums |

1. Uz pagatavotās suspensijas pudeles etiķetes uzrakstīt datumu, līdz kuram tā derīga (pagatavotas suspensijas derīguma termiņš ir 30 dienas no izšķīdināšanas). Jebkura atlikusī suspensijas daļa pēc šī datuma ir jāiznīcina vai jāatdod farmaceitam.

**Lietošanas instrukcija**

Jūsu farmaceitam jādod Jums padoms, kā nomērīt zāļu devu, izmantojot iepakojumam pievienoto dozēšanas šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai. Pēc izšķīdināšanas suspensiju iekšķīgai lietošanai drīkst lietot, izmantojot tikai katram iepakojumam pievienoto dozēšanas šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai. Pirms iekšķīgi lietojamas suspensijas lietošanas lūdzu izlasīt tālāk minētos norādījumus.

1. Pirms lietošanas enerģiski sakratīt aizvērtu pagatavotās suspensijas pudeli vismaz 10 sekundes. Noņemt vāciņu. (6. zīmējums)

|  |
| --- |
| Figure6 |
| 6. zīmējums |

2. Pudelei atrodoties stāvus uz līdzenas virsmas, ievietot dozēšanas šļirces galu adapterā. (7. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure7 |
| 7. zīmējums |

3. Apgriezt pudeli otrādi, noturot dozēšanas šļirci pudeles adapterī. Lēnām atvilkt šļirces virzuli līdz atzīmei, kura norāda Jums paredzēto devu (1 ml nodrošina 10 mg devu, 2 ml nodrošina 20 mg devu). Lai precīzi nomērītu devu, virzuļa augšējai maliņai jābūt vienā līnijā ar atbilstošo šļirces iedaļas atzīmi. (8. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure8 |
| 8. zīmējums |

4. Ja redzami lieli burbuļi, lēnām iespiest virzuli atpakaļ šļircē. Tas iespiedīs zāles atpakaļ pudelē. Atkārtot 3. punktā norādīto darbību.

5. Apgriezt pudeli atpakaļ stāvus, atstājot šļirci vietā. Izņemt dozēšanas šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai no pudeles.

6. Ievietot šļirces galu mutē. Pagriezt šļirces galu pret vaigu. LĒNI izspiest šļirces virzuli. Neizšļākt zāles ātri. Ja zāles tiek dotas bērnam, pirms zāļu ievadīšanas pārliecināties, ka bērns atrodas sēdus stāvoklī vai tiek pieturēts stāvus. (9. zīmējums)

|  |
| --- |
| figure9 |
| 9. zīmējums |

7. Uzlikt pudelei vāciņu, neizņemot adapteru. Izmazgāt dozēšanas šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai, kā norādīts zemāk.

Šļirces tīrīšana un uzglabāšana:

1. Šļirce ir jāizmazgā pēc katras devas.Izņemt virzuli no šļirces un mazgāt abas daļas ūdenī.

2. Nožāvēt abas daļas. Iespiest virzuli atpakaļ šļircē. Uzglabāt to sausā un drošā vietā kopā ar zālēm.

**Ja esat lietojis Revatio vairāk nekā noteikts**

Jūs nedrīkstat lietot vairāk zāļu, nekā Jūsu ārsts norādījis.

Ja esat lietojis vairāk zāļu, nekā Jums teikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Revatio lietošana vairāk nekā noteikts var izraisīt zināmo blakusparādību palielināšanās risku.

**Ja esat aizmirsis lietot Revatio**

Ja esat aizmirsis lietot Revatio, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot Jūsu zāles parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

**Ja pārtraucat lietot Revatio**

Pēkšņa Revatio lietošanas pārtraukšana var radīt Jūsu simptomu pasliktināšanos. Nepārtrauciet lietot Revatio, ja vien ārsts to jums nav licis darīt. Jūsu ārsts var likt jums samazināt devu dažas dienas pirms pilnīgas lietošanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām, pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu (skatīt arī 2. punktu):

- ja Jūs novērojat pēkšņu redzes pasliktināšanos vai zudumu (biežums nav zināms);

- ja Jūs novērojat erekciju, kas ilgst vairāk par 4 stundām. Ir saņemti ziņojumi par ilgstošu un dažreiz sāpīgu erekciju vīriešiem pēc sildenafila lietošanas (biežums nav zināms).

Pieaugušie

Ļoti bieži ziņotās (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10) blakusparādības bija galvassāpes, sejas pietvīkums, gremošanas traucējumi, caureja un sāpes rokās vai kājās.

Bieži ziņotās (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10) blakusparādības: zemādas infekcija, gripai līdzīgi simptomi, sinusu iekaisums, samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits (anēmija), šķidruma aizture organismā, miega traucējumi, nemiers, migrēna, trīcēšana, sāpes un durstīšanas sajūta, dedzināšanas sajūta, samazināta pieskāriena jutība, asiņošana acs mugurējā daļā, redzes pārmaiņas, aizmiglota redze un paaugstināta jutība pret gaismu, krāsu redzes pārmaiņas, acs kairinājums, asins pieplūde acīs/ sarkanas acis, *vertigo*, bronhīts, deguna asiņošana, deguna tecēšana, klepus, aizlikts deguns, kuņģa iekaisums, gastroenterīts, grēmas, hemoroīdi, vēdera uzpūšanās, sausa mute, matu izkrišana, ādas apsārtums, svīšana naktīs, muskuļu sāpes, muguras sāpes, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās.

Retāk ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100) ietvēra: samazinātu redzes asumu, redzes dubultošanos, traucējošas sajūtas acīs, asiņošanu no dzimumlocekļa, asinis spermā un/vai urīnā un krūšu palielināšanos vīriešiem.

Ir saņemti ziņojumi par izsitumiem uz ādas, pēkšņu dzirdes pasliktināšanos vai zudumu un pazeminātu asinsspiedienu ar sastopamības biežumu „nav zināmi” (sastopamības biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt).

Bērni un pusaudži

Bieži ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām (var rasties līdz 1 pacientam no 10): pneimonija, sirds mazspēja, sirds labā kambara mazspēja, ar sirdi saistīts šoks, augsts asinsspiediens plaušās, sāpes krūtīs, ģībonis, elpceļu infekcijas, bronhīts, vīrusu infekcija kuņģa un zarnu traktā, urīnceļu infekcijas un caurumi zobos.

Šīs blakusparādības tika uzskatītas par saistītām ar terapiju un tika novērotas retāk (var rasties līdz 1 pacientam no 100): alerģiska reakcija (piemēram, ādas izsitumi, sejas, lūpu un mēles pietūkums, sēkšana, apgrūtināta elpošana vai rīšana), krampji, neregulāra sirdsdarbība, dzirdes traucējumi, elpas trūkums, gremošanas trakta iekaisums, traucētas gaisa plūsmas izraisīta sēkšana.

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10) bija galvassāpes, vemšana, kakla infekcijas, drudzis, caureja, gripa un deguna asiņošana.

Bieži ziņotās blakusparādības (var rasties līdz 1 pacientam no 10) bija slikta dūša, pastiprināta erekcija, pneimonija un iesnas.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Revatio**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pulveris

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Pagatavota suspensija iekšķīgai lietošanai

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vai ledusskapī (2°C - 8°C temperatūrā). Nesasaldēt. Jebkura atlikusī suspensijas daļa 30 dienas pēc izšķīdināšanas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Revatio satur**

Aktīvā viela ir sildenafils (citrāta veidā).

Pēc izšķīdināšanas katrs mililitrs iekšķīgi lietojamas suspensijas satur 10 mg sildenafila (citrāta veidā).

Viena pudele pagatavotas suspensijas iekšķīgai lietošanai (112 ml) satur 1,12 g sildenafila (citrāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir: pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai: sorbīts (E420) (skatīt 2. punktu “Revatio satur sorbītu”), bezūdens citronskābe, sukraloze, nātrija citrāts (E331) (skatīt 2. punktu “Revatio satur nātriju”), ksantāna gumija, titāna dioksīds (E171), nātrija benzoāts (E211) (skatīt 2. punktu “Revatio satur nātrija benzoātu” un “Revatio satur nātriju”), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds; vīnogu aromāts: maltodekstrīns, vīnogu sulas koncentrāts, akācijas gumija, ananāsu sulas koncentrāts, bezūdens citronskābe, dabīgas aromātvielas.

**Revatio ārējais izskats un iepakojums**

Revatio ir balts vai gandrīz balts pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, ko izšķīdinot ūdenī iegūst baltu suspensiju ar vīnogu aromātu.

Viena 125 ml dzintarkrāsas stikla pudele (ar skrūvējamu polipropilēna vāciņu) satur 32,27 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Pēc izšķīdināšanas pudele satur 112 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas, no kuriem 90 ml ir paredzēti dozēšanai un lietošanai.

Iepakojuma lielums: 1 pudele.

Katrs iepakojums satur arī polipropilēna mērtrauciņu (ar atzīmi 30 ml), polipropilēna šļirci (3 ml) iekšķīgai zāļu dozēšanai ar ABPE virzuli un pudelē iespiežamu ZBPE adapteri.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.