

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revatio 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg sildenafilā (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.

Pediātriskā populācija

Pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai pediātriskiem 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.

Pediātriskā populācija (vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem):

Pediātriskiem 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. Pediātriskiem pacientiem ar pulmonālo 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 sildenafilu vienlaikus lietošanu ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem skatīt 4.3. apakšpunktu. Sildenafilu 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 kontraindicēts pacientiem ar smagas pakāpes aknu bojājumu (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (bērni līdz 1 gada vecumam un jaundzimušie)

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 iespējamās 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. Kontraindikācijas

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 kontraindicēta, jo pastāv simptomātiskas hipotensijas rašanās iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Pacientiem, kuriem neareritiskās 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).

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

Ir veikti pētījumi par sildenafilā 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 pediatrikā pētījuma pagarinājumā palielināts nāves gadījumu skaits tika novērots pacientiem, kuri lietoja augstākas devas nekā rekomendēts. Tādēļ pediatrikiem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot augstākas devas nekā rekomendēts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Retinitis pigmentosa

Sildenafilā 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 sildenafilā 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 sildenafilā viegls līdz mēreni izteikts vazodilatācijas efekts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā riska faktori

Sildenafilā 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 sildenafilā lietošanu. Lielākai daļai, taču ne visiem no šiem pacientiem jau iepriekš bijuši kardiovaskulāras slimības riska faktori. Liela daļa šo atgadījumu notikuši dzimumakta laikā vai tūlīt pēc tā, bet daži radušies drīz pēc sildenafilā lietošanas, vēl nestājoties dzimumattiecībās. Nav iespējams precīzi pateikt, vai šie atgadījumi ir tieši saistīti ar sildenafilā lietošanu, vai radušies citu faktoru ietekmē.

Priapisms

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

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par ilgstošu erekciju un priapismu sildenafilā lietošanas laikā. Ja erekcija ilgst vairāk kā 4 stundas, pacientam nekavējoties jādzīd 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 sildenafilā un citu PDE5 inhibitoru lietošanu. Ir saņemti spontānie ziņojumi un ziņojumi no novērojuma pētījuma par nearerītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju, kas ir reti sastopams stāvoklis, un kas tika saistīts ar sildenafilā 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

Sildenafilā 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 sildenafilā 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 sildenafilā potenciāli palielina nitroprusīda spēju kavēt agregāciju. Trūkst ziņu par sildenafilā lietošanas drošumu slimniekiem ar asinsreces traucējumiem vai aktīvu peptisku čūlu. Tāpēc šādiem pacientiem sildenafilā lietojams pēc rūpīga ieguvuma-riska līdzsvara izvērtēšanas.

Vitamīna K antagonisti

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem var būt potenciāli palielināts asiņošanas risks, ja sildenafilā 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 sildenafilā 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 sildenafilā pacientiem ar pulmonālu hipertensiju parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver iespējama saistība ar vēnu okluzīvu slimību.

Informācija par palīgvielām

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”.

Sildenafilā lietošana kombinācijā ar bosentānu

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

Vienlaikus lietošana ar citiem PDE5 inhibitoriem

Sildenafilā 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*

Sildenafilā 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 sildenafilā klīrensu un šo izoenzīmu inducētāji var palielināt sildenafilā klīrensu. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktā.

Pētījumi *in vivo*

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

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

Sildenafilā 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 sildenafilā 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 sildenafilā 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, itraconazols, ritonavīrs).

Šķiet, ka CYP3A4 inducētājiem ir būtiska ietekme uz sildenafilā farmakokinētiku pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem, kas tika apliecināts *in-vivo* mijiedarbības pētījumā ar CYP3A4 inducētāju bosentanu.

Veseliem brīvprātīgajiem 6 dienas nozīmējot sildenafilu pa 80 mg trīs reizes dienā vienlaikus ar bosentanu (mērens CYP3A4, CYP2C9 un iespējams arī CYP2C19 inducētājs) pa 125 mg divas reizes dienā (vienmērīgas koncentrācijas apstākļos), sildenafilā 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 sildenafilā (20 mg trīs reizes dienā) drošums un efektivitāte, liecina par sildenafilā iedarbības intensitātes samazināšanos pēc lietošanas vienlaikus ar bosentanu. Līdzīgi rezultāti novēroti arī veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafilā 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), sildenafilā C_{max} pieauga par 300 % (4 reizes) un sildenafilā plazmas AUC – par 1000 % (11 reizes). Pēc 24 stundām sildenafilā 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, sildenafilā kombinācija ar ritonavīru pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem ir kontraindicēta (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), sildenafilu C_{max} palielinājās par 140 % un plazmas AUC – par 210 %. Sahinavīra farmakokinētiku sildenafilis neietekmēja. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. apakšpunktā.

Lietojojot vienreizēju 100 mg lielu sildenafilu devu vienlaikus ar eritromicīnu, mērenu CYP3A4 inhibitoru, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas), sildenafilu 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 sildenafilu AUC, C_{max} , T_{max} , eliminācijas ātruma konstanti vai uz sekojošo sildenafilu un tā galvenā cirkulējošā metabolīta eliminācijas pusperiodu. Devas pielāgošana nav nepieciešama. Cimetidīns (800 mg), citohroma P450 inhibitors un nespecifisks CYP3A4 inhibitors, pēc 50 mg sildenafilu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem izraisīja sildenafilu koncentrācijas plazmā paaugstināšanos par 56 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem, kā ketokonazolam un itraconazolam, 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 sildenafilu ekspozīcijas pieaugumu salīdzinājumā ar vienīgi CYP3A4 substrātu lietošanu.

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

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

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

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

Sildenafilu ietekme uz citām zālēm

Pētījumi in vitro

Sildenafilis ir vājš citohroma P450 izoformu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) inhibitors.

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

Pētījumi in vivo

Lietojojot 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.

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

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

Pētījumā veseliem brīvprātīgajiem sildenafil 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 sildenafil 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. Sildenafil lietošana vienlaikus terapijai ar alfa blokatoriem dažiem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Atbilstoši jau zināmai sildenafil ietekmei uz slāpekļa oksīda/cGMP mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu) novērots, ka sildenafil 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 sildenafil 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 sildenafil lietošanu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar sakubitrilu/valsartānu, jāievēro piesardzība.

Pediātriskā 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 sildenafilu 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 sildenafilu un tā aktīvais metabolīts N-desmetilsildenafilu 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.

Sildenafilu 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 sildenafilu 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 sildenafilu/epoprostenola grupā, bija okulāra hiperēmija, neskaidra redze, aizlikts deguns, svīšana naktīs, muguras sāpes un tūska, 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

pacienti radās biežāk nekā placebo lietojošiem pacientiem, bija galvassāpes, pietvīkums, dispepsija, caureja un sāpes ekstremitātēs.

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

Blakusparādību tabulārs uzskaitījums

Blakusparādības, kuras novēroja >1 % ar Revatio ārstēto pacientu grupā un Revatio pivotālā 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 ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un nav zināmas (nav iespējams noteikt no esošajiem datiem)). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcregistrācijas iegūtie ziņojumi tabulā attēloti kursīvā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības no sildenafilā ar placebo kontrolētiem pētījumiem pacientiem ar PAH un pēcregistrācijas 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	Redzes asuma zudums, diplopija, traucējošas sajūtas acīs
Nav zināmi	<i>Neararteriālā priekšējā išēmiskā optiskā neiropātija (NPION)*, tīklenes asinsvadu oklūzija*, redzes lauka defekts*</i>
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Vertigo
Nav zināmi	<i>Pēkšņs dzirdes zudums</i>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Pietvīkums
Nav zināms	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	<i>Izsitumi</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudus sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Sāpes ekstremitātēs
Bieži	Mialģija, sāpes mugurā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Hematūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Asiņošana no dzimumlocekļa, hematospermija, ginekomastija
Nav zināmi	<i>Priapisms, pastiprināta erekcija</i>
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.

Pediātriskā 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.

Pediātriskajā 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 sildenafilu 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%), ģibonis, 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) 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 sildenafile 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

Sildenafilis ir spēcīgs un selektīvs cikliskā guanozinmonofosfāta (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 sildenafilis 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 sildenafilis 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, sildenafilis darbojas vairāk nekā 4000 reižu selektīvāk uz PDE5 nekā uz PDE3, cAMP specifisko fosfoesterāzes izoformu, kas piedalās sirds kontraktilitātes regulācijā.

Sildenafilis izraisa vieglu un pārejošu asinsspiediena pazemināšanos, kas vairākumā gadījumu klīniski neizpaužas. Pacientiem ar sistēmisku hipertensiju pēc pastāvīgas sildenafile 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 sildenafile 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 sildenafilas devas veselīgiem 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 sildenafilas 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 sildenafilas neietekmē sirds izviedi 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. Sildenafilas redzes asumu un kontrasta jutīgumu neietekmē. Nelielā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar dokumentētu agrīnu, ar vecumu saistītu makulas deģenerāciju (n=9) sildenafilas (atsevišķa 100 mg deva) būtiski neietekmēja redzes testus (redzes asums, Amslera režģis, krāsu izšķiršana luksofora simulācijas testā, Hamfrīja 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 iedzīmtas sirdsrites operācijas attīstījušos PAH. Pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo, sildenafilas 20 mg, sildenafilas 40 mg vai sildenafilas 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 iedzīmtas sirdsrites 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 izviedes frakcija bija <45 % vai kreisā sirds kambara kardiomiocītu saīsināšanās frakcija bija <0,2.

Sildenafilas (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 sildenafilas 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 sildenafilas 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās. Būtiskas atšķirības starp dažādu sildenafilas 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 sildenafilu grupās, salīdzinājumā ar placebo grupu, pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP) un pulmonālā vaskulārā rezistence (PVR).

Sildenafilu 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz mPAP, placebo korigēts, bija attiecīgi – 2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) un -5,1 mmHg ($p<0,0001$). Sildenafilu 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz PVR, placebo korigēts, 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 %). Sildenafilu ietekme uz mirstību nav zināma.

Procentuāli lielākai daļai pacientu katrā sildenafilu 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 sildenafilu 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. Sildenafilu grupā tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6 minūšu laikā noietā attāluma pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. 26 m iešanas distances testā vidējais placebo korigētais pieaugums bija sliktāks nekā sildenafilu 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 sildenafilu 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.

Sildenafilu grupā salīdzinājumā ar placebo grupu pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP). Vidējais placebo korigētais terapijas efekts -3,9 mmHg bija labāks sildenafilu 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 bosentanu 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 %) sildenafilu 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 sildenafilu (pa 20 mg trīs reizes dienā) lietošana kombinācijā ar bosentānu (62,5–125 mg divas reizes dienā). Primārais efektivitātes galauztādījums 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 sildenafilu 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 sildenafilu 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, sildenafilu 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 (sildenafilu un bosentāna kombinācijas grupā salīdzinājumā ar bosentāna monoterapijas grupu) parasti bija līdzīgas un atbilda monoterapijas veidā lietota sildenafilu drošuma īpašībām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz mirstību pieaugušajiem ar PAH

Pētījums, kurā noteica dažādu sildenafilu devu ietekmi uz mirstību pieaugušajiem ar PAH, tika veikts pēc tam, kad tika novērots lielāks mirstības risks pediatriem pacientiem, kuri lietoja lielu sildenafilu devu TID, pamatojoties uz ķermeņa masu, salīdzinājumā ar tiem, kuri lietoja mazāku devu pediatrikālā klīniskā pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā (skatīt tālāk Pediatrikālā 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.

Pediatrikālā 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 (sildenafilā zemā deva=2; vidējā deva=17, augstākā deva=28; placebo=16) un 171 pacients no 234 (73 %) bija vecāks par 7 gadiem (sildenafilā 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 sildenafilā iekšķīgas lietošanas efektivitāti pediatriem 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 sildenafilā 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 atkarīga 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 sildenafilā grupā (47,7 %) un placebo grupā (41,7 %).

Primārais galauztādījums bija placebo koriģētās VO_2 procentuālās izmaiņas, salīdzinot sākuma stāvokli 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 (sildenafilā visās devu grupās=47, placebo=16) tika novērtēti tikai pēc sekundārajiem galauztādījumiem. Vidējā sākotnējā maksimālā patērētā skābekļa apjoma (VO_2) vērtības bija līdzīgas visās sildenafilā 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 sildenafilā devu un placebo bija 11,33 % (95 % TI: 1,72-20,94) (sk. 2. tabulu).

2. tabula. Placebo koriģētās VO_2 % 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 VO_2 , 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*). Sildenafilā 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 %). Sildenafilā 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 sildenafilā grupās, salīdzinot ar placebo, attiecīgi 10 %, 4 % un 15 % zemās, vidējās un augstās devas grupā.

Ievērojami uzlabojumi funkcionālajā klasē tika pierādīti tikai pacientiem sildenafilā augstākās devas grupā, salīdzinot ar placebo. Starpības attiecība sildenafilā 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 sildenafilā 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. Sildenafilā 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 sildenafilā devu paaugstināšanas. No šiem 37 nāves gadījumiem, nāves gadījumu skaits (%) mazās, vidējās un augstākās sildenafilā 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. Pediatriem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot devas, kas ir augstākas par ieteicamajām (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Maksimālais VO_2 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 sildenafilā lietošanas sākuma netika novērota nekāda maksimālā VO_2 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 sildenafilā 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. sildenafilā 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. sildenafilā 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. sildenafilā 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

Sildenafilā absorbcija noris strauji. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 līdz 120 minūšu laikā (vidēji 60 minūtēs), ja zāles lieto iekšķīgi tukšā dūšā. Absolutā perorālā biopieejamība ir vidēji 41 % (diapazonā no 25–63 %). Lietojot sildenafilu iekšķīgi pa 20 līdz 40 mg trīs reizes dienā, tā AUC un C_{max} pieaug proporcionāli devai. Lietojot perorālas devas 80 mg trīs reizes dienā, sildenafilā līmenis plazmā pieaug vairāk nekā proporcionāli devai. Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem pēc sildenafilā 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, T_{max} pagarinās vidēji par 60 minūtēm un C_{max} samazinās vidēji par 29 %, tomēr absorbcijas apmērs būtiski netiek ietekmēts (AUC samazinājās par 11 %).

Izkliede

Sildenafilā vidējais izplatības tilpums stabilā stāvoklī (V_{ss}) ir 105 l, kas liecina par izplatīšanos audos. Lietojot iekšķīgi 20 mg trīs reizes dienā, sildenafilā maksimālā kopējā koncentrācija plazmā vidēji ir aptuveni 113 ng/ml. Sildenafilis 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 sildenafilā N-demetilācijas rezultātā. Šim metabolītam piemīt tāds pats selektivitātes profils pret fosfodiesterāzēm kā sildenafilam, un tā iedarbības spēks uz PDE5 *in vitro* ir aptuveni 50% no sildenafilā 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 sildenafilā farmakoloģiskās darbības). Kādā mērā tas nosaka zāļu efektivitāti, nav zināms.

Eliminācija

Sildenafilā kopējais klīrenss no organisma ir 41 l/h ar eliminācijas pusperiodu terminālā fāzē 3–5 stundas. Pēc perorālas vai intravenozas ievadīšanas sildenafilis 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 sildenafilā klīrensu, rezultātā sildenafilā un tā aktīvā N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā bija par aptuveni 90 % augstāka nekā gados jauniekiem (18-45 gadi) veseliem brīvprātīgajiem. Attiecīgais

brīvā sildenafilā 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 sildenafilā farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas 50 mg devas lietošanas bija neizmainīta.

Brīvprātīgajiem ar izteiktu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sildenafilā klīrenss bija samazināts, kas izpaudās kā AUC un $C_{\max}$ pieaugums par attiecīgi 100 % un 88 % salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez nieru bojājuma. Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un $C_{\max}$ 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*) sildenafilā klīrenss bija samazināts, kā rezultātā, salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez aknu bojājuma, viņiem bija palielināts AUC (85 %) un $C_{\max}$ (47 %). Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un $C_{\max}$ rādītāji subjektiem ar cirozi bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 154 % un 87 % salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu aknu funkciju. Pacienti ar smagiem aknu funkciju traucējumiem sildenafilā farmakokinētika nav pētīta.

Populācijas farmakokinētika

Pacienti 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. $C_{\min}$, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem, bija divas reizes lielāks. Abi šie rezultāti liecina, ka pulmonālās arteriālas hipertensijas pacientiem salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem ir mazāk intensīvs sildenafilā klīrenss un/vai lielāka perorālā biopieejamība.

Pediatriskā populācija

No sildenafilā farmakokinētiskā profila analīzes pacientiem, kuri bija iesaistīti pediatriskajā klīniskajā pētījumā, tika pierādīts, ka ar ķermeņa masu var prognozēt zāļu iedarbību bērniem. Sildenafilā 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. $C_{\max}$ pēc vienreizējas 20 mg sildenafilā iekšķīgas devas tika aprēķināts kā 49, 104 un 165 ng/ml pacientiem ar ķermeņa masu attiecīgi 70, 20 un 10 kg. $C_{\max}$ pēc vienas 10 mg sildenafilā iekšķīgas devas tika aprēķināts kā 24, 53 un 85 ng/ml pacientiem ar ķermeņa masu attiecīgi 70, 20 un 10 kg. $T_{\max}$ 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 sildenafilā, 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 nekālīniskajos pētījumos tika atzīmēti ekspozīcijās, kas bija pietiekoši pārākas par maksimālo ekspozīciju cilvēkiem, tā norādot uz mazu saistību ar klīnisko pielietojumu.

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 sildenafilā (sildenafil) (citrāta veidā). Katrs 20 ml flakons satur 12,5 ml šķīduma (10 mg sildenafilā (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 pieaugušo 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 aizvietojojt 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 sildenafilā 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 sildenafilu vienlaikus lietošanu ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem skatīt 4.3. apakšpunktu. Sildenafilu 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 iespējamās 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 hipertensijas rašanās iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Pacientiem, kuriem nearerītiskās 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).

Sildenafilā 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 sildenafilā 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).

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

Ir veikti pētījumi par sildenafilā 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). Sildenafilā neiesaka citu PAH formu ārstēšanai.

Retinitis pigmentosa

Sildenafilā 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 sildenafilā lietošana nav ieteicama.

Vazodilatācijas efekts

Nozīmējot sildenafilā, 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 sildenafilā viegls līdz mēreni izteikts vazodilatācijas efekts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā riska faktori

Sildenafilā 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 sildenafilā lietošanu. Lielākai daļai, taču ne visiem no šiem pacientiem jau iepriekš bijuši kardiovaskulāras slimības riska faktori. Liela daļa šo atgadījumu notikuši dzimumakta laikā vai tūlīt pēc tā, bet daži radušies drīz pēc sildenafilā lietošanas, vēl nestājoties dzimumattiecībās. Nav iespējams precīzi pateikt, vai šie atgadījumi ir tieši saistīti ar sildenafilā lietošanu vai radušies citu faktoru ietekmē.

Priapisms

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

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par ilgstošu erekciju un priapismu sildenafilā lietošanas laikā. Ja erekcija ilgst vairāk kā 4 stundas, pacientam nekavējoties jādūdz 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 sildenafilu un citu PDE5 inhibitoru lietošanu. Ir saņemti spontānie ziņojumi un ziņojumi no novērojuma pētījuma par nearerītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju, kas ir reti sastopams stāvoklis, un kas tika saistīts ar sildenafilu 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

Sildenafilu 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 sildenafilu 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 sildenafilu potenciāli nātrija nitroprusīda spēju kavēt agregāciju. Trūkst ziņu par sildenafilu lietošanas drošumu slimniekiem ar asinsreces traucējumiem vai aktīvu peptisku čūlu. Tāpēc šādiem pacientiem sildenafilu lietojams, pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas.

Vitamīna K antagonisti

Pulmonālās arteriālās 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.

Sildenafilu lietošana kombinācijā ar bosentānu

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

Vienlaikus lietošana ar citiem PDE5 inhibitoriem

Sildenafilu 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 ievadišanas ceļiem.

Citu zāļu ietekme uz intravenozo sildenafilu

Pamatojoties uz farmakokinētisko modeli, paredzams, ka zāļu mijiedarbība ar CYP3A4 inhibitoriem būs mazāk izteikta nekā novērots, lietojot sildenafilu perorālo formu. Lietojot sildenafilu 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*

Sildenafilā 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 sildenafilā klīrensu un šo izoenzīmu inducētāji var palielināt sildenafilā klīrensu. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktā.

Pētījumi *in vivo*

Perorālā sildenafilā lietošana vienlaikus ar epoprostenola intravenozu ievadišanu ir novērtēta klīniskos pētījumos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

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

Sildenafilā 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 sildenafilā 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 sildenafilā 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 sildenafilā farmakokinētiku pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem, kas tika apliecināts *in-vivo* mijiedarbības pētījumā ar CYP3A4 inducētāju bosentanu.

Veseliem brīvprātīgajiem 6 dienas nozīmējot sildenafilu *per os* pa 80 mg trīs reizes dienā vienlaikus ar bosentanu (mērens CYP3A4, CYP2C9 un iespējams arī CYP2C19 inducētājs) pa 125 mg divas reizes dienā (vienmērīgas koncentrācijas apstākļos), sildenafilā 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 sildenafilā (20 mg trīs reizes dienā) drošums un efektivitāte, liecina par sildenafilā iedarbības intensitātes samazināšanos pēc lietošanas vienlaikus ar bosentanu. Līdzīgi rezultāti novēroti arī veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafilā 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), sildenafilā C_{max} pieauga par 300 % (4 reizes) un sildenafilā plazmas AUC – par 1000 % (11 reizes). Pēc 24 stundām sildenafilā 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, sildenafilā kombinācija ar ritonavīru pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem ir kontraindicēta (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), sildenafilā $C_{\max}$ palielinājās par 140 % un plazmas AUC – par 210 %. Sahinavīra farmakokinētiku sildenafilis neietekmēja. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. apakšpunktā.

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

Spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem, kā ketokonazolam un itraconazolam, 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 sildenafilā lietojošo pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientu populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka beta blokatoru vienlaikus lietošana kombinācijā ar CYP3A4 substrātiem var radīt papildus sildenafilā ekspozīcijas pieaugumu salīdzinājumā ar vienīgi CYP3A4 substrātu lietošanu.

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

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

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

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

Perorālā sildenafilā ietekme uz citām zālēm

Pētījumi *in vitro*

Sildenafilis ir vājš citohroma P450 izoformu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) inhibitors.

Nav datu par sildenafilā 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 sildenafilis (50 mg) nepotencēja acetilsalicilskābes (150 mg) izraisīto asins teces laika pagarināšanos.

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

Pētījumā veseliem brīvprātīgajiem sildenafilis 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 sildenafilā 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. Sildenafilā lietošana vienlaikus terapijai ar alfa blokatoriem dažiem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Atbilstoši jau zināmai sildenafilā ietekmei uz slāpekļa oksīda/cGMP mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu) novērots, ka sildenafilis 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 sildenafilā 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 sildenafilā lietošanu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar sakubitrilu/valsartānu, jāievēro piesardzība.

Pediātriskā 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 sildenafilu lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota tieša vai netieša kaitīga ietekme uz grūtniecību un embriionālo/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 sildenafilu un tā aktīvais metabolīts N-desmetilsildenafilu 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.

Sildenafilu 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 sildenafilu 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 sildenafilu 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 sildenafilā 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 sildenafilu/epoprostenola grupā, bija okulāra hiperēmija, neskaidra redze, aizlikts deguns, svīšana naktīs, muguras sāpes un sausa mute. Zināmās blakusparādības, tādas kā galvassāpes, pietvīkums, sāpes ekstremitātēs un tūska, 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 locēkļos.

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

Tabulārs blakusparādību uzskaitījums

Blakusparādības, kuras novēroja >1 % ar Revatio ārstēto pacientu grupā un Revatio pivotālā 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 ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ 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 sildenafilā 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	Redzes asuma zudums, diplopija, traucējošas sajūtas acīs
Nav zināmi	<i>Nearerītiskā priekšējā išēmiskā optiskā neiropātija (NPION)*, tīklenes asinsvadu oklūzija*, redzes lauka defekts*</i>
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Vertigo
Nav zināmi	<i>Pēkšņs dzirdes zudums</i>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Pietvīkums
Nav zināms	<i>Hipotensija</i>
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	<i>Izsitumi</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudus sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Sāpes ekstremitātēs
Bieži	Mialģija, sāpes mugurā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Hematūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Asiņošana no dzimumlocekļa, hematospermija, ginekomastija
Nav zināmi	<i>Priapisms, pastiprināta erekcija</i>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Drudzis

*Pēcregistrācijas 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) 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 sildenafilila 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

Sildenafilis 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 sildenafilis 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 sildenafilis selektīvi iedarbojas uz PDE5. Tā iedarbība uz PDE5 ir daudzkārt spēcīgāka nekā uz citām zināmajām fosfodiesterāzes formām. Tā desmit reīzu 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, sildenafilis darbojas vairāk nekā 4000 reīzu selektīvāk uz PDE5 nekā uz PDE3, cAMP specifisko fosfoesterāzes izoformu, kas piedalās sirds kontraktilitātes regulācijā.

Sildenafilis izraisa vieglu un pārejošu asinsspiediena pazemināšanos, kas vairākumā gadījumu klīniski neizpaužas. Pacientiem ar sistēmisku hipertensiju pēc pastāvīgas perorālā sildenafilila 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 sildenafilila 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 sildenafilila devas veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG. Nav ziņots, ka pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, pastāvīgi lietojot sildenafililu pa 80 mg trīs reizes dienā, būtu konstatētas klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG.

Pētījumā par vienreizējas, 100 mg lielas, perorālas sildenafilila 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 sildenafilis neietekmē sirds izviedi un nepasliktina asins plūsmu stenozētājās 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. Sildenafilis redzes asumu un kontrasta jutīgumu neietekmē. Nelielā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar dokumentētu agrīnu, ar vecumu saistītu makulas deģenerāciju (n=9) sildenafilis (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 sildenafilila efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju (PAH)

Tiek lēsts, ka Revatio šķīduma injekcijām 10 mg deva nodrošinās 20 mg perorālai devai atbilstošu brīvā sildenafilila 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 sildenafilila 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 $\pm 12,5$) un $-3,0$ mmHg (SD $\pm 4,9$) 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 sildenafilila 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, sildenafilis 20 mg, sildenafilis 40 mg vai sildenafilis 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 $<0,2$.

Sildenafilis (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 sildenafilila 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 sildenafilila 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās. Būtiskas atšķirības starp dažādu sildenafilila

devu efektivitāti nebija. Pacienti ar sākuma stāvokli 6MWD < 325 m, lielāka efektivitāte tika novērota pie augstākām devām (attiecībā pret placebo korigēts, 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 korigēts, 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 sildenafilā grupās, salīdzinājumā ar placebo grupu, pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP) un pulmonālā vaskulārā rezistence (PVR).

Sildenafilā 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz mPAP, placebo korigēts, bija attiecīgi -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) un -5,1 mmHg ($p<0,0001$). Sildenafilā 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz PVR, placebo korigēts, 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 %). Sildenafilā ietekme uz mirstību nav zināma.

Procentuāli lielākai daļai pacientu katrā sildenafilā 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 ($p < 0,0001$).

Ilgttermiņa 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 %. Pacienti 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 sildenafilā 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 sildenafilā 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. Sildenafilā grupā tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6 minūšu laikā noietā attāluma pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. 26 m iešanas distances testā vidējais placebo korigētais pieaugums bija sliktāks nekā sildenafilā 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 sildenafilā grupā; pacientiem, kuriem iešanas distance bija <325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 2,3 metri bija placebo grupā. Pacienti 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.

Sildenafil grupā salīdzinājumā ar placebo grupu pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP). Vidējais placebo koriģētais terapijas efekts $-3,9$ mmHg bija labāks sildenafil 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 %) sildenafil 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 sildenafil (pa 20 mg trīs reizes dienā) lietošana kombinācijā ar bosentānu (62,5–125 mg divas reizes dienā). Primārais efektivitātes galauztādījums 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 sildenafil 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 sildenafil 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, sildenafil 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 (sildenafil un bosentāna kombinācijas grupā salīdzinājumā ar bosentāna monoterapijas grupu) parasti bija līdzīgas un atbilda monoterapijas veidā lietota sildenafil drošuma īpašībām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz mirstību pieaugušajiem ar PAH

Pētījums, kurā noteica dažādu sildenafil devu ietekmi uz mirstību pieaugušajiem ar PAH, tika veikts pēc tam, kad tika novērots lielāks mirstības risks pediatriem pacientiem, kuri lietoja lielu sildenafil devu TID, pamatojoties uz ķermeņa masu, salīdzinājumā ar tiem, kuri lietoja mazāku devu pediatrikālā 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 iepriekšējās 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 sildenafilā efekтивitāti 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. sildenafilā 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. sildenafilā 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. sildenafilā 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

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

Izkliede

Sildenafilā vidējais izplatības tilpums stabilā stāvoklī (V_{ss}) ir 105 l, kas liecina par izplatīšanos audos. Lietojot iekšķīgi 20 mg trīs reizes dienā, sildenafilā maksimālā kopējā koncentrācija plazmā vidēji ir aptuveni 113 ng/ml. Sildenafilā 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 sildenafilā N-demetilācijas rezultātā. Šim metabolītam piemīt tāds pats selektivitātes profils pret fosfodiesterāzēm kā sildenafilam, un tā iedarbības spēks uz PDE5 *in vitro* ir aptuveni 50 % no sildenafilā 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 sildenafilā farmakoloģiskās darbības). Kādā mērā tas nosaka zāļu efekтивitāti, nav zināms. Veseliem brīvprātīgajiem N-demetil-metabolīta līmenis plazmā pēc sildenafilā 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

Sildenafilā kopējais klīrenss no organisma ir 41 l/h ar eliminācijas pusperiodu terminālā fāzē 3–5 stundas. Pēc perorālas vai intravenozas ievadīšanas sildenafilis 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 sildenafilā klīrensu, rezultātā sildenafilā un tā aktīvā N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā bija par aptuveni 90 % augstāka nekā gados jaunākiem (18–45 gadi) veseliem brīvprātīgajiem. Attiecīgais brīvā sildenafilā 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 sildenafilā farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas 50 mg devas uzņemšanas bija neizmainīta. Brīvprātīgajiem ar izteiktu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sildenafilā klīrenss bija samazināts, kas izpaudās kā AUC un C_{max} pieaugums par attiecīgi 100 % un 88 % salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez nieru bojājuma. Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un C_{max} 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*) sildenafilā klīrenss bija samazināts, kā rezultātā, salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez aknu bojājuma, viņiem bija palielināts AUC (85 %) un C_{max} (47 %). Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un C_{max} rādītāji subjektiem ar cirozi bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 154 % un 87 % salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu aknu funkciju. Pacienti ar smagiem aknu funkciju traucējumiem sildenafilā farmakokinētika nav pētīta.

Populācijas farmakokinētika

Pacienti 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. C_{min} , salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem, bija divas reizes lielāks. Abi šie rezultāti liecina, ka pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem ir mazāk intensīvs sildenafilā 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 sildenafilā, 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 pielietojumu.

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 sildenafilā (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 sildenafilu (sildenafil) (citrāta veidā).

Viena pudele pagatavotas suspensijas iekšķīgai lietošanai (112 ml) satur 1,12 g sildenafilu (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) pulmonālās arteriālās hipertensijas pieaugušo pacientu ārstēšanai, lai uzlabotu slodzes kapacitāti. Efektivitāte pierādīta pacientiem ar primāru pulmonālu hipertensiju un pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar saistaudu slimību.

Pediātriskā populācija

Pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai pediātriskiem 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.

Pediātriskā populācija (vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem)

Pediātriskiem 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. Pediātriskiem

pacienti 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 sildenafilā vienlaikus lietošanu ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem skatīt 4.3. apakšpunktu. Sildenafilā 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 jaundzimušie)

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 iespējamās 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, amilnitrātu) 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 iespējamība (skatīt 4.5 apakšpunktu).

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

Pacientiem, kuriem nearerētiskās 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).

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

Ir veikti pētījumi par sildenafilā 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 pediātriskā pētījuma pagarinājumā palielināts nāves gadījumu skaits tika novērots pacientiem, kuri lietoja augstākas devas nekā rekomendēts. Tādēļ pediātriskiem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot augstākas devas nekā rekomendēts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Retinitis pigmentosa

Sildenafilā 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 sildenafilā 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 sildenafilā viegls līdz mēreni izteikts vazodilatācijas efekts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā riska faktori

Sildenafilā 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 sildenafilā lietošanu. Lielākai daļai, taču ne visiem no šiem pacientiem jau iepriekš bijuši kardiovaskulāras slimības riska faktori. Liela daļa šo atgadījumu notikuši dzimumakta laikā vai tūlīt pēc tā, bet daži radušies drīz pēc sildenafilā lietošanas, vēl nestājoties dzimumattiecībās. Nav iespējams precīzi pateikt, vai šie atgadījumi ir tieši saistīti ar sildenafilā lietošanu, vai radušies citu faktoru ietekmē.

Priapisms

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

Pēcregistrācijas uzraudzības periodā ziņots par ilgstošu erekciju un priapismu sildenafilīa lietošanas laikā. Ja erekcija ilgst vairāk kā 4 stundas, pacientam nekavējoties jādzīd 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

Sildenafilīa 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 sildenafilīa un citu PDE5 inhibitoru lietošanu. Ir saņemti spontānie ziņojumi un ziņojumi no novērojuma pētījuma par nearerītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju, kas ir reti sastopams stāvoklis, un kas tika saistīts ar sildenafilīa 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

Sildenafilīa un alfa blokatoru vienlaikus lietošana nedomāzēm jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lai samazinātu posturālās hipotensijas rašanās iespēju, pacientam, kurš saņem alfa blokatoru terapiju, pirms sildenafilīa 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 sildenafilīa potenciāli palielina nitroprusīda spēju kavēt agregāciju. Trūkst ziņu par sildenafilīa lietošanas drošumu slimniekiem ar asinsreces traucējumiem vai aktīvu peptisku čūlu. Tāpēc šādiem pacientiem sildenafilīa lietojams pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas.

Vitamīna K antagonisti

Pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem var būt potenciāli palielināts asiņošanas risks, ja sildenafilīa 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 sildenafilīa 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. Tāpēc, ja lietojot sildenafilīa pacientiem ar pulmonālu hipertensiju parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver iespējama saistība ar vēnu okluzīvu slimību.

Informācija par palīgvielām

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, aizvietojo ar bilirubīnu no albumīna, kas var pastiprināt jaundzimušo dzelti.

Jaundzimušo hiperbilirubinēmija var izraisīt kodolu dzelti (nekonjugētā bilirubīna nogulsņējumi 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”.

Sildenafilā lietošana kombinācijā ar bosentānu

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

Vienlaikus lietošana ar citiem PDE5 inhibitoriem

Sildenafilā 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*

Sildenafilā 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 sildenafilā klīrensu un šo izoenzīmu inducētāji var palielināt sildenafilā klīrensu. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktā.

Pētījumi *in vivo*

Perorālā sildenafilā lietošana vienlaikus ar epoprostenola intravenozu ievadišanu ir novērtēta klīniskos pētījumos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafilā 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.

Sildenafilā 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 sildenafilā 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 sildenafilā 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, itraconazols, ritonavīrs).

Šķiet, ka CYP3A4 inducētājiem ir būtiska ietekme uz sildenafilā farmakokinētiku pulmonālās arteriālās 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), sildenafilā 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 sildenafilā (20 mg trīs reizes dienā) drošums un efektivitāte,

liecina par sildenafilu iedarbības intensitātes samazināšanos pēc lietošanas vienlaikus ar bosentānu. Līdzīgi rezultāti novēroti arī veselīgiem brīvprātīgajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafilu 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), sildenafilu C_{max} pieauga par 300 % (4 reizes) un sildenafilu plazmas AUC – par 1000 % (11 reizes). Pēc 24 stundām sildenafilu 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, sildenafilu 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), sildenafilu C_{max} palielinājās par 140 % un plazmas AUC – par 210 %. Sahinavīra farmakokinētiku sildenafilu neietekmēja. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. apakšpunktā.

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

Spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem, kā ketokonazolam un itraconazolam, 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 sildenafilu ekspozīcijas pieaugumu salīdzinājumā ar vienīgi CYP3A4 substrātu lietošanu.

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

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

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

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

Sildenafil ietekme uz citām zālēm

Pētījumi in vitro

Sildenafil ir vājš citohroma P450 izoformu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) inhibitors.

Nav datu par sildenafilu 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.

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

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

Pētījumā veseliem brīvprātīgajiem sildenafilu 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 sildenafilu 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 ģībni. Sildenafilu lietošana vienlaikus terapijai ar alfa blokatoriem dažiem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

Riociguats: Preklīniskie pētījumi liecināja par aditīvu sistēmiska asinsspiediena samazināšanās efektu, PDE5 inhibitorus lietojot kopā ar riociguatu. Klīniskajos pētījumos, riociguats 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 sildenafilas 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 sildenafilas 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 sildenafilas lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota tieša vai netieša kaitīga ietekme uz grūtniecību un embriionālo/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-desmetilsildenafilis 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.

Sildenafilas 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 sildenafilas 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 pacientiem 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 sildenafilu/epoprostenola grupā, bija okulāra hiperēmija, neskaidra redze, aizlikts deguns, svīšana naktīs, muguras sāpes un sausa mute. Zināmās blakusparādības, tādas kā galvassāpes, pietvīkums, sāpes locēkļos un tūska, 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 sildenafilu devu ietekmi, drošuma dati par sildenafilu 20 mg lietošanu TID (ieteicamā deva) un sildenafilu 80 mg lietošanu TID (4 reizes pārsniedz ieteicamo devu) atbilda iepriekš noteiktajam sildenafilu drošuma profilam pētījumos pieaugušiem pacientiem ar PAH.

Blakusparādību tabulārs uzskaitījums

Blakusparādības, kuras novēroja >1 % ar Revatio ārstēto pacientu grupā un Revatio pivotālā 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 ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ 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 sildenafilu 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	Redzes asuma zudums, diplopija, traucējošas sajūtas acīs
Nav zināmi	<i>Nearerītiskā priekšējā išēmiskā optiskā neiropātija (NPION)*, tīklenes asinsvadu oklūzija*, redzes lauka defekts*</i>
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Vertigo
Nav zināmi	<i>Pēkšņs dzirdes zudums</i>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Pietvīkums
Nav zināms	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	<i>Izsitumi</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudus sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Sāpes ekstremitātēs
Bieži	Mialģija, sāpes mugurā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Hematūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Asiņošana no dzimumlocekļa, hematospermija, ginekomastija
Nav zināmi	<i>Priapisms, pastiprināta erekcija</i>
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 sildenafile lietotājiem (visas devas), kas radās ar biežumu $\geq 1\%$, bija pneimonija (7,4%), sirds mazspēja, plaušu hipertensija (katra 5,2%), augšējo elpceļu infekcija (3,1%), sirds labā kambara mazspēja, gastroenterīts (katra 2,6%), ģibonis, 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) 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, pietūkuma, reiboņa, dispepsijas, deguna gļotādas tūskas un redzes traucējumu) biežums.

Pārdozēšanas gadījumos jāveic attiecīgie dzīvības funkcijas uzturošie standarta pasākumi. Nav sagaidāms, ka dialīze varētu paātrināt sildenafile 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

Sildenafilis 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 sildenafilis 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 sildenafilis 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, sildenafilis darbojas vairāk nekā 4000 reižu selektīvāk uz PDE5 nekā uz PDE3, cAMP specifisko fosfoesterāzes izoformu, kas piedalās sirds kontraktilitātes regulācijā.

Sildenafilis izraisa vieglu un pārejošu asinsspiediena pazemināšanos, kas vairākumā gadījumu klīniski neizpaužas. Pacientiem ar sistēmisku hipertensiju pēc pastāvīgas sildenafilīa 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 sildenafilīa 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 sildenafilīa devas veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG. Nav ziņots, ka pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, pastāvīgi lietojot sildenafilīu pa 80 mg trīs reizes dienā, būtu konstatētas klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG. Pētījumā par vienreizējas 100 mg lielas, perorālas sildenafilīa 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 sildenafilis 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. Uzska, ka šīs krāsu izšķiršanas spējas pārmaiņas ir saistītas ar PDE6 inhibīciju, tādējādi ietekmējot gaismas pārvadīšanas kaskādi tīklenē. Sildenafilis redzes asumu un kontrasta jutīgumu neietekmē. Nelielā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar dokumentētu agrīnu, ar vecumu saistītu makulas deģenerāciju (n=9) sildenafilis (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, sildenafilis 20 mg, sildenafilis 40 mg vai sildenafilis 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.

Sildenafil (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 sildenafil 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 sildenafil 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās. Būtiskas atšķirības starp dažādu sildenafil 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 funkcionālajai klasei, dzimumam, rasei, lokalizācijai, vidējam pulmonālām arteriālam spiedienam (mPAP) un PVRI.

Visās sildenafil grupās, salīdzinājumā ar placebo grupu, pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP) un pulmonālā vaskulārā rezistence (PVR).

Sildenafil 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 ($p<0,0001$). Sildenafil 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 %). Sildenafil ietekme uz mirstību nav zināma.

Procentuāli lielākai daļai pacientu katrā sildenafil 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 ($p < 0,0001$).

Ilgtērmiņa 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 sildenafil 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. Sildenafilā grupā tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6 minūšu laikā noietā attāluma pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. 26 m iešanas distances testā vidējais placebo korigētais pieaugums bija sliktāks nekā sildenafilā 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 sildenafilā 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.

Sildenafilā grupā salīdzinājumā ar placebo grupu pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP). Vidējais placebo korigētais terapijas efekts -3,9 mmHg bija labāks sildenafilā 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 %) sildenafilā 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. Pacienti randomizēti tika nozīmēti placebo vai sildenafilā (pa 20 mg trīs reizes dienā) lietošana kombinācijā ar bosentānu (62,5–125 mg divas reizes dienā). Primārais efektivitātes galauztādījums 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 sildenafilā 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. Pacienti ar primāru PAH ($n = 67$) vidējās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli sildenafilā 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, sildenafilā 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 (sildenafilā un bosentāna kombinācijas grupā salīdzinājumā ar bosentāna monoterapijas grupu) parasti bija līdzīgas un atbilda monoterapijas veidā lietota sildenafilā drošuma īpašībām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz mirstību pieaugušajiem ar PAH

Pētījums, kurā noteica dažādu sildenafilā devu ietekmi uz mirstību pieaugušajiem ar PAH, tika veikts pēc tam, kad tika novērots lielāks mirstības risks pediatriem pacientiem, kuri lietoja lielu sildenafilā devu TID, pamatojoties uz ķermeņa masu, salīdzinājumā ar tiem, kuri lietoja mazāku devu pediatrikā klīniskā pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā (skatīt tālāk Pediatrikā 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.

Pediātriskā 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 (sildenafilā zemā deva=2; vidējā deva=17, augstākā deva=28; placebo=16) un 171 pacients no 234 (73 %) bija vecāks par 7 gadiem (sildenafilā 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 sildenafilā iekšķīgas lietošanas efektivitāti pediātriskiem 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 sildenafilā 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 atkarīga 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 sildenafilā grupā (47,7 %) un placebo grupā (41,7 %).

Primārais galauztādījums bija placebo koriģētās VO_2 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 (sildenafilā visās devu grupās=47, placebo=16) tika novērtēti tikai pēc sekundārajiem galauztādījumiem. Vidējā sākotnējā maksimālā patērētā skābekļa apjoma (VO_2) vērtības bija līdzīgas visās sildenafilā 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 sildenafilā 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*). Sildenafilā 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 %). Sildenafilā 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 sildenafilā grupās, salīdzinot ar placebo, attiecīgi 10 %, 4 % un 15 % zemās, vidējās un augstās devas grupā.

Ievērojami uzlabojumi funkcionālajā klasē tika pierādīti tikai pacientiem sildenafilā augstākās devas grupā, salīdzinot ar placebo. Starpības attiecība sildenafilā 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 sildenafilā 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 pacienti. Īslaicīgajā un ilgstošajā pētījumā kopējais atsevišķo pacientu ārstēšanas ilgums kopš dubultmaskētā perioda sākuma bija 3–3129 dienas. Sildenafilā 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 sildenafilā devu paaugstināšanas. No šiem 37 nāves gadījumiem, nāves gadījumu skaits (%) mazās, vidējās un augstākās sildenafilā 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. Pediatriem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot devas, kas ir augstākas par ieteicamajām (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Maksimālais VO_2 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 sildenafilu lietošanas sākuma netika novērota nekāda maksimālā VO_2 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 sildenafilu 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. sildenafilu 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. sildenafilu 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. sildenafilu 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

Sildenafilu absorbcija noris strauji. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 līdz 120 minūšu laikā (vidēji 60 minūtēs), ja zāles lieto iekšķīgi tukšā dūšā. Absolutā perorālā biopieejamība ir vidēji 41 % (diapazonā no 25–63 %). Lietojot sildenafilu iekšķīgi pa 20 līdz 40 mg trīs reizes dienā, tā AUC un C_{max} pieaug proporcionāli devai. Lietojot perorālas devas 80 mg trīs reizes dienā, sildenafilu līmenis plazmā pieaug vairāk nekā proporcionāli devai. Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem pēc sildenafilu 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, T_{max} pagarinās vidēji par 60 minūtēm un C_{max} samazinās vidēji par 29 %, tomēr absorbcijas apmērs būtiski netiek ietekmēts (AUC samazinājas par 11 %).

Izklīde

Sildenafilu vidējais izplatības tilpums stabilā stāvoklī (V_{ss}) ir 105 l, kas liecina par izplatīšanos audos. Lietojot iekšķīgi 20 mg trīs reizes dienā, sildenafilu maksimālā kopējā koncentrācija plazmā vidēji ir aptuveni 113 ng/ml. Sildenafilu 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 sildenafilā N-demetilācijas rezultātā. Šim metabolītam piemīt tāds pats selektivitātes profils pret fosfodiesterāzēm kā sildenafilam, un tā iedarbības spēks uz PDE5 *in vitro* ir aptuveni 50% no sildenafilā iedarbības spēka. N-desmetil metabolīts tiek tālāk metabolizēts, tā terminālās eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4 stundas. Pacienti ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, lietojot sildenafilu 20 mg trīs reizes dienā, N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā ir aptuveni 72 % (nodrošinot 36 % no sildenafilā farmakoloģiskās darbības). Kādā mērā tas nosaka zāļu efektivitāti, nav zināms.

Eliminācija

Sildenafilā kopējais klīrenss no organisma ir 41 l/h ar eliminācijas pusperiodu terminālā fāzē 3–5 stundas. Pēc perorālas vai intravenozas ievadīšanas sildenafilis 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 sildenafilā klīrensu, rezultātā sildenafilā un tā aktīvā N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā bija par aptuveni 90 % augstāka nekā gados jauniekiem (18-45 gadi) veseliem brīvprātīgajiem. Attiecīgais brīvā sildenafilā 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 sildenafilā farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas 50 mg devas lietošanas bija neizmainīta. Brīvprātīgajiem ar izteiktu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sildenafilā klīrenss bija samazināts, kas izpaudās kā AUC un C_{max} pieaugums par attiecīgi 100 % un 88 % salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez nieru bojājuma. Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un C_{max} 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*) sildenafilā klīrenss bija samazināts, kā rezultātā, salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez aknu bojājuma, viņiem bija palielināts AUC (85 %) un C_{max} (47 %). Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un C_{max} rādītāji subjektiem ar cirozi bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 154 % un 87 % salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu aknu funkciju. Pacienti ar smagiem aknu funkciju traucējumiem sildenafilā farmakokinētika nav pētīta.

Populācijas farmakokinētika

Pacienti 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. C_{min} , salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem, bija divas reizes lielāks. Abi šie rezultāti liecina, ka pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem ir mazāk intensīvs sildenafilā klīrenss un/vai lielāka perorālā biopieejamība.

Pediatrikā populācija

No sildenafilā farmakokinētikā profila analīzes pacientiem, kuri bija iesaistīti pediatrikajā klīniskajā pētījumā, tika pierādīts, ka ar ķermeņa masu var prognozēt zāļu iedarbību bērniem. Sildenafilā 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. C_{max} pēc vienreizējas 20 mg sildenafilā iekšķīgas devas tika aprēķināts kā 49, 104 un 165 ng/ml pacientiem ar ķermeņa masu attiecīgi 70, 20 un 10 kg. C_{max} pēc vienas 10 mg sildenafilā iekšķīgas devas tika aprēķināts kā 24, 53 un 85 ng/ml

pacienti ar ķermeņa masu attiecīgi 70, 20 un 10 kg. T_{max} 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 sildenafilu, 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 nekliniskajos pētījumos tika atzīmēti ekspozīcijās, kas bija pietiekoši pārākas par maksimālo ekspozīciju cilvēkiem, tā norādot uz mazu saistību ar klīnisko pielietojumu.

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 mētrauciņu (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

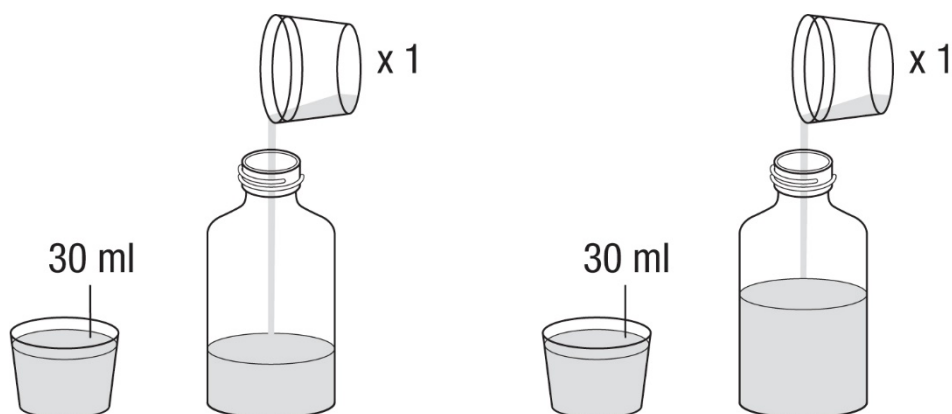
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

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

Norādījumi suspensijas pagatavošanai

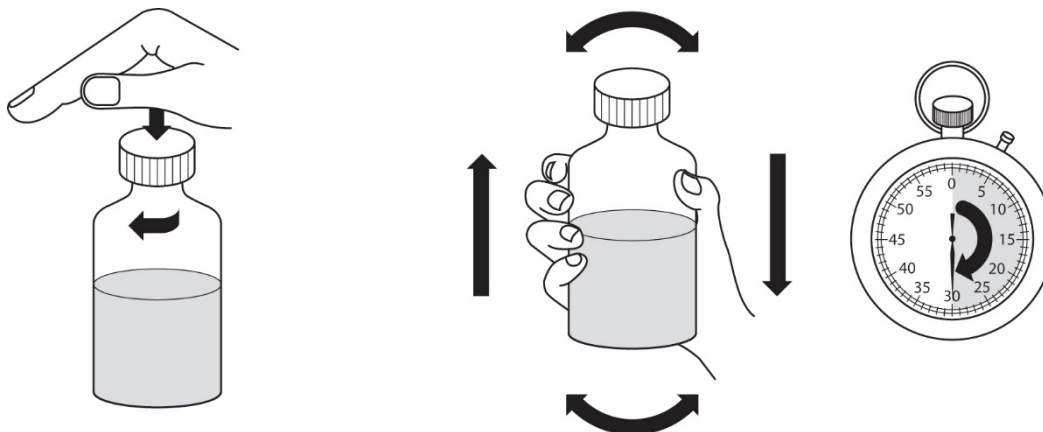
Ievērot: pudeles satura izšķīdināšanai jāizmanto kopējais ūdens tilpums 90 ml (3 x 30 ml) neatkarīgi no lietošanai paredzētās devas.

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



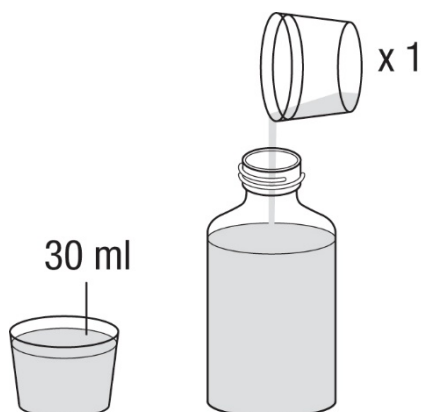
1. zīmējums

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



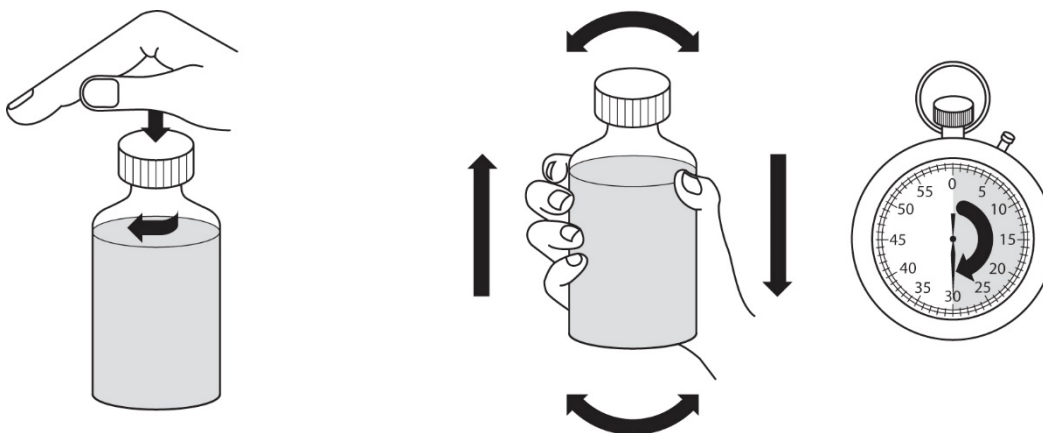
2. zīmējums

5. Noņem 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)



3. zīmējums

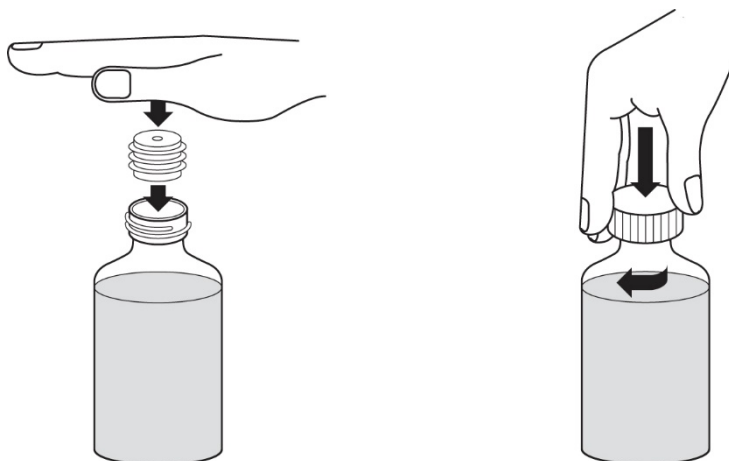
7. Uzlikt vāciņu un pudeli enerģiski kratīt vismaz 30 sekundes. (4. zīmējums)



4. zīmējums

8. Noņem 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.

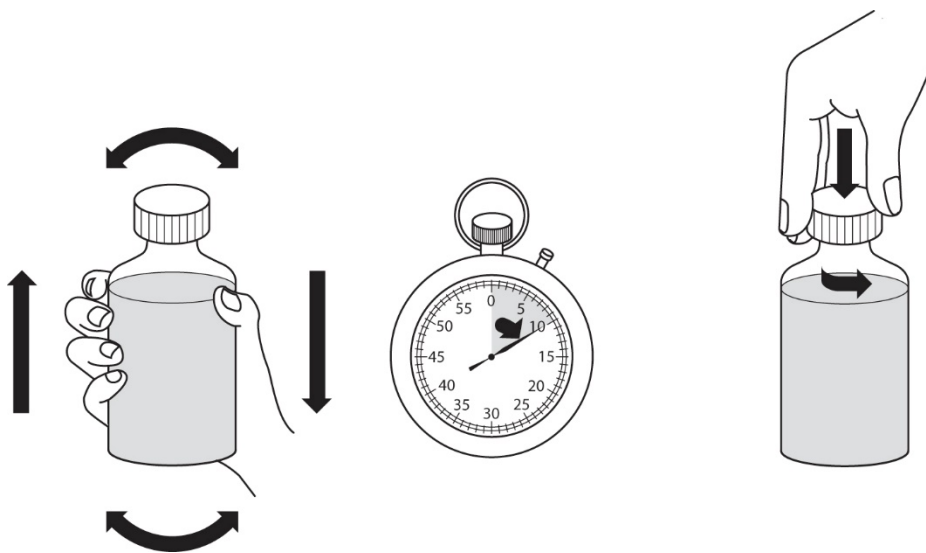


5. zīmējums

10. 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.

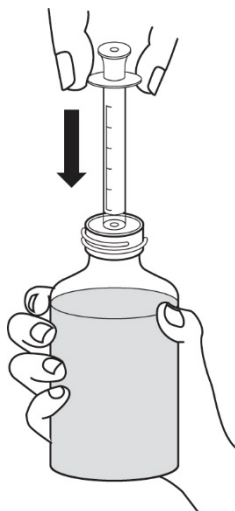
Lietošanas instrukcija:

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



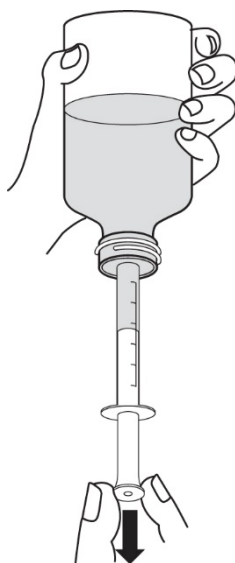
6. zīmējums

2. Pudeli atrodiet stāvus uz līdzenas virsmas, ievietot dozēšanas šļirci pudelē galu adapterā. (7. zīmējums)



7. zīmējums

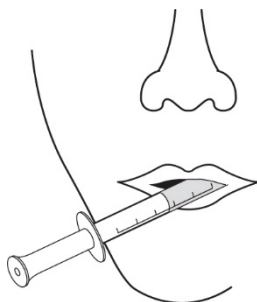
3. Apgriezt pudeli otrādi, noturot dozēšanas šļirci pudelē adapterā. Lēnām atvilkt šļirci virzuli līdz atzīmei, kura norāda Jums paredzēto devu (1 ml nodrošina 10 mg devu, 2 ml nodrošina 20 mg devu). Lai precīzi nomērītu devu, virzuļa augšējai maliņai jābūt vienā līnijā ar atbilstošo šļirci iedaļas atzīmi.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



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 dozēšanas šļirci galu mutē. Pagriezt šļirci galu pret vaigu. LĒNI izspiest šļirci virzuli. Neizšļākt zāles ātri. Ja zāles tiek dotas bērnam, pirms zāļu ievadīšanas pārliecināties, ka bērns atrodas sēdus stāvoklī vai tiek pieturēts stāvus. (9. zīmējums)



9. zīmējums

7. Uzlikt pudelei vāciņu, neizņemot adapteru. Izmazgāt dozēšanas šļirci iekšējai zāļu ievadīšanai, kā norādīts zemāk.

Šļirci tīrīšana un uzglabāšana:

1. Šļirce ir jāizmazgā pēc katras devas. Izņemt virzuli no šļirci 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 iekšējai lietošanai jāievada, izmantojot vienīgi iepakojumam pievienoto dozēšanas šļirci iekšējai 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 datumu un periodisko 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

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA 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 sildenafilā (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 sildenafilā (citrāta veidā). Katrs 20 ml flakons satur 12,5 ml šķīduma (10 mg sildenafilā (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 ETIKETE****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 sildenafilā (citrāta veidā). Katrs 20 ml flakons satur 12,5 ml šķīduma (10 mg sildenafilā (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. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REGISTRĀCIJAS 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 sildenafilā (citrāta veidā) ar beigu tilpumu 112 ml.
Katrs mililitrs pagatavotas suspensijas satur 10 mg sildenafilā (citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E420) un nātrijs benzoāts (E211).
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

1 pudele

1 iespiežams pudeles adapters, 1 mētrauciņš, 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 sildenafilā (citrāta veidā) ar beigu tilpumu 112 ml.
Katrs mililitrs pagatavotās suspensijas satur 10 mg sildenafilā (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, vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.
- 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 būtami 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 rītonavīru (pret HIV).
- Ja Jums jebkad ir bijis redzes zudums, ko izraisījusi traucēta asins pieplūde acs nervam, ko sauc par nearterītisko priekšējo išēmisko optisko neiroopātiju (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 asinīs 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 erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

Lietojot vīriešu erektilās disfunkcijas ārstēšanai, tika ziņots par PED5 inhibitoru, ieskaitot sildenafilu, 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 pēkšņš redzes zudums, **pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu** (skatīt arī 4. punktu).

Saņemti ziņojumi par ilgstošu un dažreiz sāpīgu erekciju pēc sildenafilu 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 vaicājiert 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 mg 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 sildenafilā 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](#) 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. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Revatio satur

- Aktīvā viela ir sildenafilis (sildenafil). Katra tablete satur 20 mg sildenafilila (citrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodolā: mikrokristāliska celuloze, bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts, 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
Viatriis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatriis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti
Viatriis OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

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

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

Ireland
Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος

Lietuva
Viatriis UAB
Tel: + 370 52051288

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

Magyarország
Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatriis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Viatriis Healthcare, Lda.
Tel: +351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

Suomi/Finland
Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

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

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, vaicājiest 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 būtami 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 nearerītisko 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 asinīs 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 erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

Lietojot vīriešu erektilās disfunkcijas ārstēšanai, tika ziņots par PED5 inhibitoru, ieskaitot sildenafilu, 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 pēkšņš redzes zudums, **pārtrauciet Revatio lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu** (skatīt arī 4. punktu).

Saņemti ziņojumi par ilgstošu un dažreiz sāpīgu erekciju (priapismu) pēc sildenafilu 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 (garīgās 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 mātai. 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 divkārt 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 sildenafilā 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 locēkļos.

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/ sarkanās 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 pielikuma](#) 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. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Revatio satur

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

Katrs 20 ml flakons satur 10 mg sildenafilis (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:

Beigi /Belgique / Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Pharma S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

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, vaicājiēt 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 būtami 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 rītonavīru (pret HIV).
- Ja Jums jebkad ir bijis redzes zudums, ko izraisījusi traucēta asins pieplūde acs nervam, ko sauc par nearterītisko priekšējo išēmisko optisko neiroopātiju (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 asinīs ķermenīšos (sīrpjveida 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 erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

Lietojot vīriešu erektilās disfunkcijas ārstēšanai, tika ziņots par PED5 inhibitoru, ieskaitot sildenafilu, 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 sildenafilu 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 (garīgās 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 vaicājiēt 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.

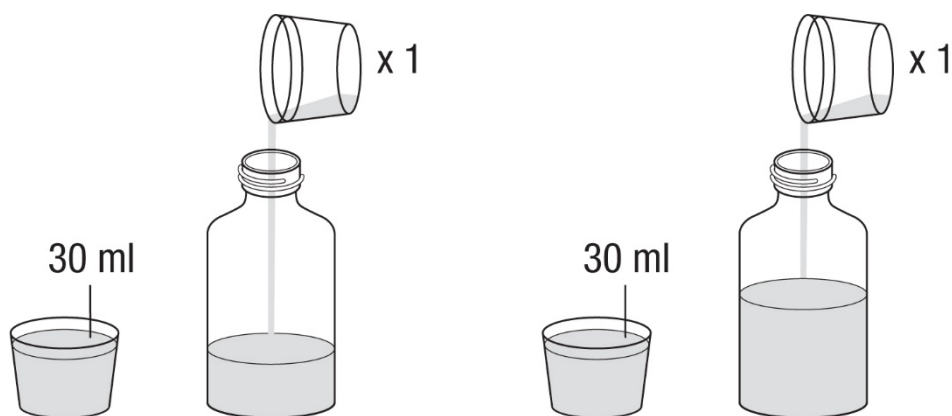
Norādījumi iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

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.

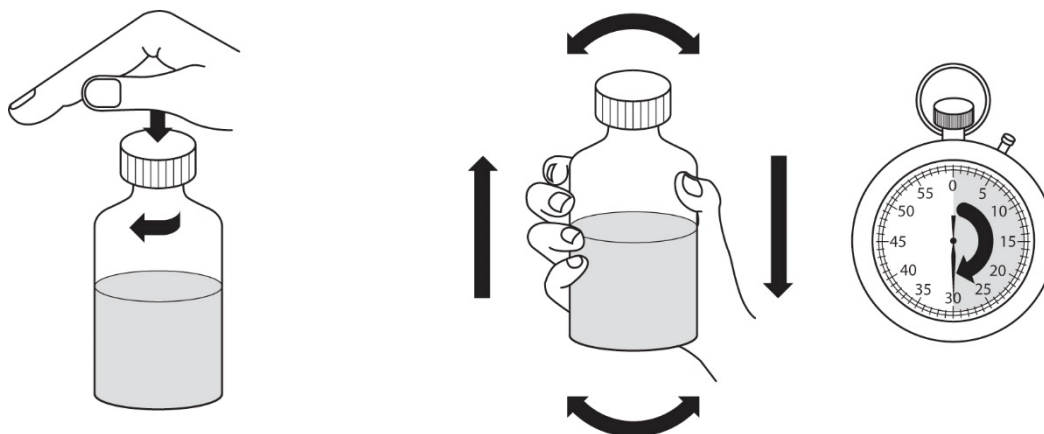
Ievērot: pudeles satura izšķīdināšanai jāizmanto kopējais ūdens tilpums 90 ml (3 x 30 ml), neatkarīgi no lietošanai paredzētās devas.

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



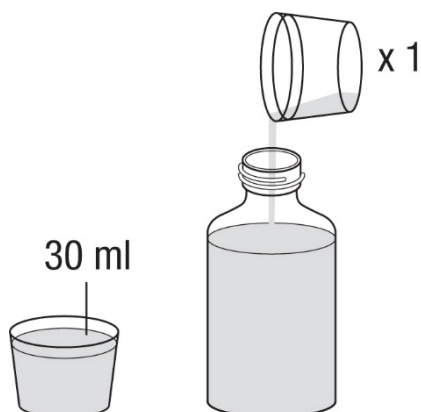
1. zīmējums

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



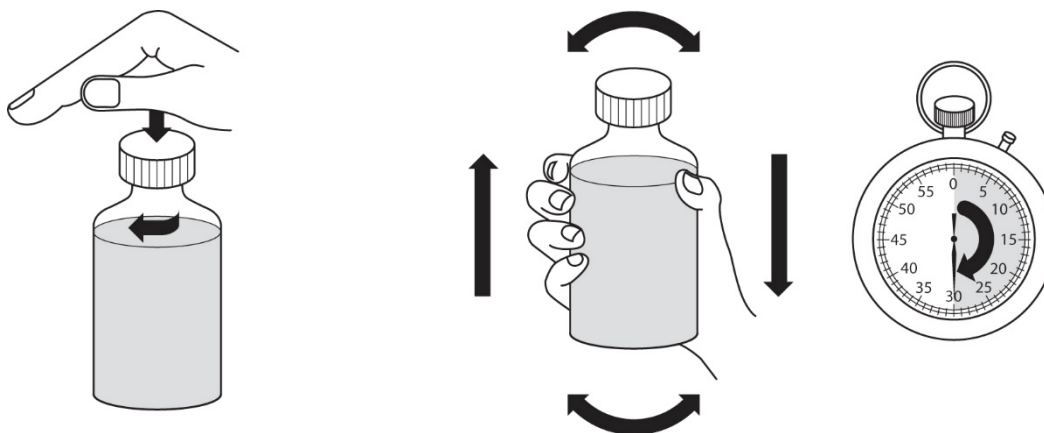
2. zīmējums

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)



3. zīmējums

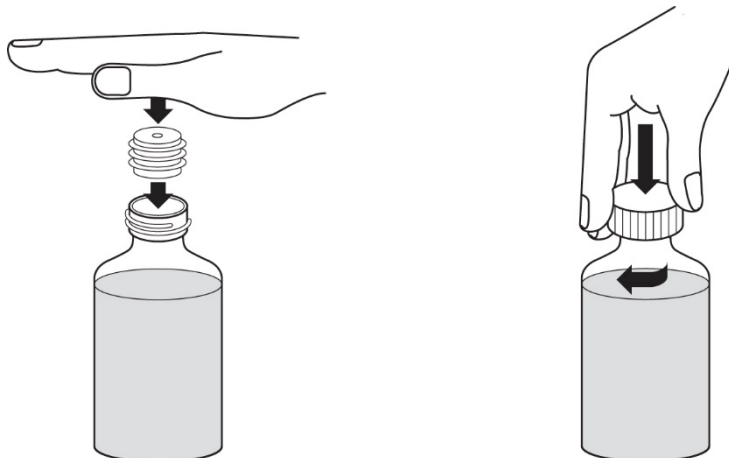
7. Uzlikt vāciņu un pudeli enerģiski kratīt vismaz 30 sekundes. (4. zīmējums)



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.



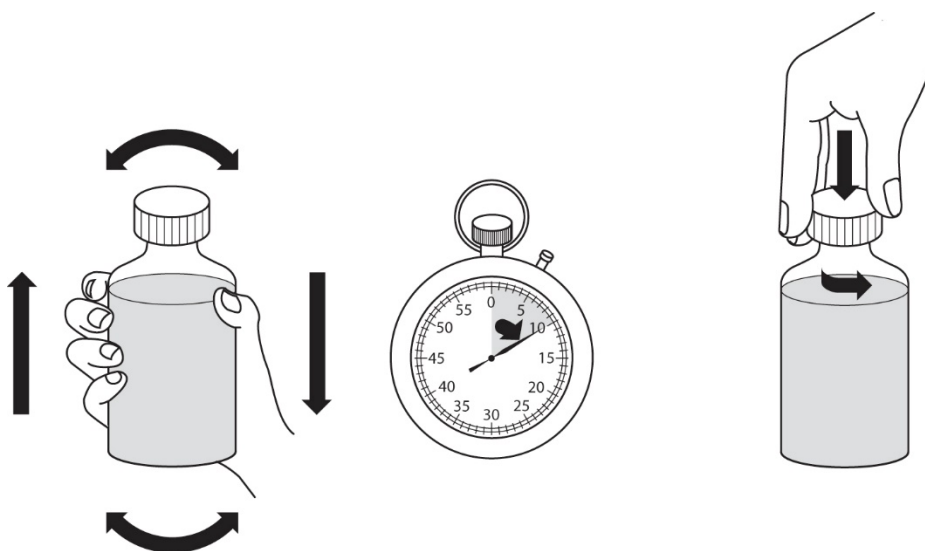
5. zīmējums

10. 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

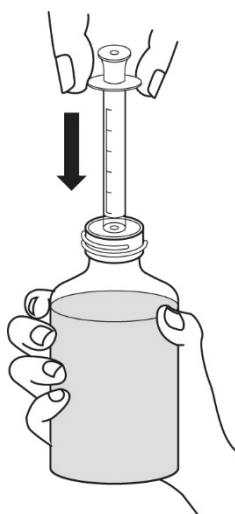
Jūsu farmaceitam jādod Jums padoms, kā nomērīt zāļu devu, izmantojot iepakojumam pievienoto dozēšanas šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai. Pēc izšķīdināšanas suspensiju iekšķīgai lietošanai drīkst lietot, izmantojot tikai katram iepakojumam pievienoto dozēšanas šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai. Pirms 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)



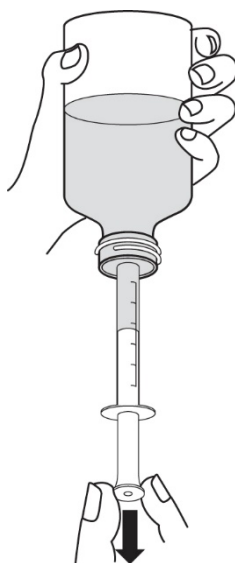
6. zīmējums

2. Pudeli atrodiet stāvus uz līdzenas virsmas, ievietot dozēšanas šļirci galu adapterā. (7. zīmējums)



7. zīmējums

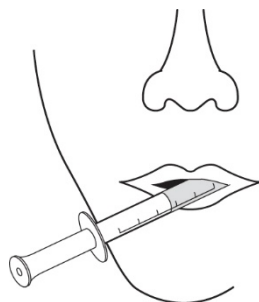
3. Apgriezt pudeli otrādi, noturot dozēšanas šļirci pudeles adapterī. Lēnām atvilkt šļirces virzuli līdz atzīmei, kura norāda Jums paredzēto devu (1 ml nodrošina 10 mg devu, 2 ml nodrošina 20 mg devu). Lai precīzi nomērītu devu, virzuļa augšējai maliņai jābūt vienā līnijā ar atbilstošo šļirces iedaļas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



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)



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 sildenafilā 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/sarkanās 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 pietvīkums, 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](#) 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. Vaicājiēt 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 sildenafilis (citrāta veidā).

Pēc izšķīdināšanas katrs mililitrs iekšķīgi lietojamas suspensijas satur 10 mg sildenafilis (citrāta veidā). Viena pudele pagatavotas suspensijas iekšķīgai lietošanai (112 ml) satur 1,12 g sildenafilis (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 mētrauciņu (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:

Beļģijā /Belgique / Belgien

Viatrix

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Pharma S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

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.