

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revatio 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de sildenafil (sob a forma de citrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido também contém 0,7 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, brancos, redondos, biconvexos, marcados com “VLE” numa face e com “RVT 20” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Tratamento de doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar da classe funcional II e III da classificação da OMS, para melhorar a capacidade de exercício. Foi demonstrada eficácia na hipertensão pulmonar primária e na hipertensão pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo.

População pediátrica

Tratamento de doentes pediátricos com idade compreendida entre 1 e 17 anos com hipertensão arterial pulmonar. Tem sido demonstrada a eficácia em termos de melhoria da capacidade de exercício ou hemodinâmica pulmonar na hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar associada com doença cardíaca congénita (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento apenas deve ser instituído e monitorizado por médicos com experiência no tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Caso exista deterioração da situação clínica do doente durante o tratamento com Revatio, deverão considerar-se outras alternativas terapêuticas.

Posologia

Adultos

A dose recomendada é de 20 mg, três vezes ao dia (TID). Os médicos devem aconselhar os doentes que se esqueçam de tomar Revatio, de tomar uma dose logo que possível e que depois continuem com a dose normal. Os doentes não devem tomar uma dose dupla para compensar a dose esquecida.

População pediátrica (de 1 ano a 17 anos)

Para doentes pediátricos com idades entre 1 e 17 anos de idade, a dose recomendada para doentes ≤ 20 kg é de 10 mg, três vezes ao dia e para doentes > 20 kg é de 20 mg três vezes ao dia. Doses mais elevadas que as recomendadas não devem ser utilizadas em doentes pediátricos com HAP (ver também secções 4.4 e 5.1). Os comprimidos de 20 mg não devem ser utilizados nos casos que se deve administrar 10 mg, três vezes ao dia, em doentes jovens. Estão disponíveis outras formas farmacêuticas para administração a doentes ≤ 20 kg e doentes mais jovens que não consigam engolir

comprimidos.

Doentes a tomar outros medicamentos

Em geral, qualquer ajuste na dose só deve ser administrado após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco. Uma redução de dose para 20 mg duas vezes ao dia deve ser considerada quando o sildenafil é administrado concomitantemente a doentes que já recebem inibidores do CYP3A4, como a eritromicina ou o saquinavir. É recomendada uma redução de dose para 20 mg uma vez ao dia, no caso da administração concomitante de inibidores do CYP3A4 mais potentes, como a claritromicina, a telitromicina e a nefazodona. Para a utilização de sildenafil com os inibidores mais potentes do CYP3A4, ver secção 4.3. Podem ser necessários ajustes de dose de sildenafil quando é administrado concomitantemente com indutores do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos (idade ≥ 65 anos)

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos. A eficácia clínica em doentes idosos, aferida através de uma caminhada de 6 minutos de duração, poderá ser inferior.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal, incluindo compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Deverá considerar-se uma redução da dose para 20 mg, duas vezes ao dia, após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, apenas, se a terapêutica não for bem tolerada.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático (classes A e B de Child-Pugh). Deverá considerar-se uma redução da dose para 20 mg, duas vezes ao dia, após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, apenas, se a terapêutica não for bem tolerada.

Revatio está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.3).

População pediátrica (crianças com idade inferior a 1 ano e recém-nascidos)

Fora das suas indicações autorizadas, o sildenafil não deve ser utilizado em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, uma vez que os riscos ultrapassam os benefícios (ver secção 5.1). A segurança e eficácia de Revatio, noutras condições, em crianças com idade inferior a 1 ano não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Interrupção do tratamento

Os poucos dados existentes sugerem que a interrupção abrupta do tratamento com Revatio não está associada a um agravamento consequente da hipertensão arterial pulmonar. Contudo, para evitar uma possível deterioração clínica súbita durante a interrupção do tratamento, deverá considerar-se uma redução gradual da dose. Recomenda-se uma monitorização mais cuidadosa durante o período de desmame.

Modo de administração

Revatio destina-se apenas para via oral. Os comprimidos devem ser tomados com intervalos de cerca de 6-8 horas, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com dadores de óxido nítrico (tal como, o nitrito de amilo) ou quaisquer formas de nitratos, devido ao efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 5.1).

A administração concomitante de inibidores da PDE5, incluindo o sildenafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraindicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Administração concomitante dos inibidores mais potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol e ritonavir) (ver secção 4.5).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIA-NA), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor da PDE5 (ver secção 4.4).

A segurança do sildenafil não foi estudada nas seguintes populações de doentes, razão pela qual a sua utilização é contraindicada:

Compromisso hepático grave,

História recente de acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio,

Hipotensão grave no início do tratamento (pressão arterial inferior a 90/50 mmHg).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A eficácia de Revatio não foi estabelecida em doentes com hipertensão arterial pulmonar grave (classe funcional IV). Em situações de deterioração da situação clínica, deverão considerar-se as terapêuticas recomendadas no estágio grave da doença (por exemplo, epoprostenol) (ver secção 4.2). A relação benefício-risco da utilização de sildenafil em doentes avaliados na classe funcional I da hipertensão arterial pulmonar da OMS, não foi estabelecida.

Foram realizados estudos com sildenafil em formas de hipertensão arterial pulmonar relacionadas com HAP primária (idiopática), HAP associada a doença do tecido conjuntivo ou HAP relacionada com cardiopatias congénitas (ver secção 5.1). Não se recomenda a utilização de sildenafil em outras formas de HAP.

No estudo de extensão pediátrico de longo prazo observou-se um aumento de mortes em doentes aos quais foram administradas doses mais elevadas que as doses recomendadas. Deste modo, não deverão ser utilizadas doses mais elevadas que as recomendadas em doentes pediátricos com HAP (ver também secções 4.2 e 5.1).

Retinite pigmentosa

A segurança do sildenafil não foi estudada em doentes com doença hereditária conhecida de perturbações degenerativas da retina, tais como retinite pigmentosa (uma minoria destes doentes têm perturbações genéticas das fosfodiesterases da retina). Por esta razão, não se recomenda a utilização de sildenafil nestes doentes.

Ação vasodilatadora

Aquando da prescrição de sildenafil, o médico deverá avaliar cuidadosamente se determinadas condições do doente podem ser afetadas pelo efeito vasodilatador ligeiro a moderado do sildenafil, como por exemplo, no caso de doentes com hipotensão, depleção de fluidos, obstrução grave do fluxo ventricular esquerdo ou com disfunções autonómicas (ver secção 4.4).

Fatores de risco cardiovasculares

No período de pós-comercialização de sildenafil no tratamento da disfunção erétil masculina, foram reportados os seguintes acontecimentos cardiovasculares graves em associação temporal com a administração de sildenafil: enfarte do miocárdio, angina instável, morte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, acidente isquémico transitório, hipertensão e hipotensão. A maioria destes doentes apresentava fatores de risco cardiovasculares pré-existentes. Muitos dos acontecimentos foram descritos como tendo ocorrido durante ou pouco após a relação sexual, tendo alguns ocorrido pouco tempo após a utilização de sildenafil sem atividade sexual. Não é possível determinar se estes acontecimentos se relacionam diretamente com estes ou com outros fatores.

Priapismo

O sildenafil deve ser utilizado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Na experiência de pós-comercialização com sildenafil têm sido notificados casos de ereção prolongada e priapismo. No caso da ereção persistir por mais de 4 horas, o doente deve procurar assistência médica de imediato. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos e impotência permanente (ver secção 4.8).

Crises vaso-oclusivas em doentes com anemia drepanocitária

O sildenafil não deve ser utilizado em doentes com hipertensão pulmonar secundária a anemia drepanocitária. Num estudo clínico, acontecimentos de crises vaso-oclusivas que necessitaram de hospitalização foram notificados com maior frequência em doentes a tomar Revatio do que em doentes a tomar placebo, conduzindo à terminação prematura deste estudo.

Acontecimentos visuais

Têm sido notificados espontaneamente casos de defeitos visuais relacionados com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5. Foram notificados, espontaneamente e num estudo observacional relacionado com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5, casos de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica, uma condição rara (ver secção 4.8). No caso de algum defeito visual inesperado, deve parar o tratamento imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo (ver secção 4.3).

Bloqueadores alfa

É aconselhada precaução quando sildenafil é administrado em doentes que se encontrem a tomar bloqueadores alfa, uma vez que a administração concomitante de sildenafil pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes suscetíveis (ver secção 4.5). Por forma a minimizar o potencial para desenvolver hipotensão postural, os doentes devem estar hemodinamicamente estáveis com a terapêutica com bloqueadores alfa antes de iniciarem o tratamento com sildenafil. O médico deve aconselhar o doente acerca do que deve fazer no caso de ocorrência de sintomas de hipotensão postural.

Distúrbios hemorrágicos

Estudos com plaquetas humanas indicam que o sildenafil potencia o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio *in vitro*. Não existe informação de segurança sobre a administração de sildenafil a doentes com disfunções hemorrágicas ou úlcera péptica ativa. Por este motivo, o sildenafil só deve ser administrado a estes doentes após cuidadosa avaliação do benefício/risco.

Antagonistas da vitamina K

Poderá existir um aumento do risco de hemorragias em doentes com hipertensão arterial pulmonar, quando a terapêutica com sildenafil é instituída a doentes que iniciaram previamente tratamento com um antagonista da vitamina K, especialmente no caso de doentes com hipertensão arterial pulmonar devido a doença do tecido conjuntivo.

Doença veno-oclusiva

Não há dados disponíveis sobre a utilização de sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar associada a doença pulmonar veno-oclusiva. Contudo, foram relatados casos de edema pulmonar potencialmente fatais, associados à administração de vasodilatadores (principalmente, prostaciclina) nestes doentes. Assim, na ocorrência de sinais de edema pulmonar quando o sildenafil é administrado a doentes com doença arterial pulmonar, deverá considerar-se a possibilidade de existir doença veno-oclusiva associada a esta patologia.

Informação sobre os excipientes

O revestimento dos comprimidos de Revatio contém lactose mono-hidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou mal-absorção de glucose-galactose, não deverão tomar este medicamento.

Revatio 20 mg comprimido revestido por película contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

Utilização de sildenafil com bosentano

A eficácia do sildenafil em doentes em tratamento com bosentano não foi conclusivamente demonstrada (ver secções 4.5 e 5.1).

Utilização concomitante com outros inibidores da PDE5

A segurança e eficácia de sildenafil quando administrado concomitantemente com outros inibidores da PDE5, incluindo o Viagra, não foram estudadas em doentes com HAP e a sua utilização concomitante não é recomendada (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre o sildenafil

Estudos in vitro

O metabolismo do sildenafil é principalmente mediado pelas isoformas 3A4 (via principal) e 2C9 (via menor) do citocromo P450 (CYP). Assim, os inibidores destas isoenzimas podem reduzir a depuração do sildenafil e os indutores dessas mesmas isoenzimas podem aumentar a depuração do sildenafil. Para recomendações de dose, ver secções 4.2 e 4.3.

Estudos in vivo

A administração concomitante de sildenafil oral e epoprostenol intravenoso tem sido avaliada (ver secções 4.8 e 5.1).

A segurança e eficácia do sildenafil quando administrado concomitantemente com outros tratamentos para a hipertensão arterial pulmonar (por exemplo, ambrisentano, iloprost) não foram estudadas em ensaios clínicos controlados. Portanto, é recomendada precaução no caso de administração concomitante.

A eficácia e segurança de sildenafil quando administrado concomitantemente com outros inibidores da PDE5, não foram estudadas em doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.4).

A análise dos dados de farmacocinética da população dos ensaios clínicos na hipertensão arterial pulmonar mostrou uma redução na depuração de sildenafil e/ou um aumento na biodisponibilidade oral quando administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 e com a combinação de substratos do CYP3A4 e bloqueadores beta. Estes foram os únicos fatores com um impacto estatisticamente significativo na farmacocinética do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar. A exposição ao sildenafil em doentes sob terapêutica com substratos do CYP3A4 e substratos do CYP3A4 associados a bloqueadores beta, foi 43% e 66% mais elevada, respetivamente, comparativamente aos doentes que não estavam sob terapêutica com fármacos destas classes. A exposição a uma dose de 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia, foi 5 vezes mais elevada em comparação com a exposição a uma dose de 20 mg, três vezes ao dia. Este intervalo de concentração cobre o aumento da exposição ao sildenafil, observado em estudos de interação especificamente desenhados, realizados com inibidores do CYP3A4 (exceto com os inibidores mais potentes do CYP3A4, por ex., cetoconazol, itraconazol, ritonavir).

Os indutores do CYP3A4 parecem exercer um impacto substancial sobre a farmacocinética do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, o qual foi confirmado no estudo de interação *in vivo* com o indutor do CYP3A4, bosentano.

A administração concomitante de 125 mg de bosentano (um indutor moderado do CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19) duas vezes ao dia, com 80 mg de sildenafil três vezes ao dia (no estado estacionário) durante 6 dias em voluntários saudáveis resultou numa redução de 63% na AUC do

sildenafil. Uma análise farmacocinética populacional dos dados de sildenafil, em doentes adultos com HAP em ensaios clínicos, incluindo um estudo de 12 semanas para avaliar a eficácia e segurança do sildenafil oral 20 mg, três vezes ao dia, quando adicionado a uma dose estável de bosentano (62,5 mg – 125 mg, duas vezes ao dia), indicou uma diminuição da exposição ao sildenafil com coadministração de bosentano, semelhante à observada em voluntários saudáveis (ver secções 4.4 e 5.1).

A eficácia do sildenafil deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes sob terapêutica concomitante com indutores potentes do CYP3A4, tais como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hipericão e rifampicina.

A coadministração de ritonavir, um inibidor da protease do VIH, que é um inibidor muito potente do citocromo P450, no estado estacionário (500 mg, duas vezes ao dia), com sildenafil (100 mg em toma única) resultou num aumento de 300% (4 vezes) na C_{max} do sildenafil e num aumento de 1000% (11 vezes) na AUC plasmática do sildenafil. Às 24 horas, os níveis plasmáticos do sildenafil ainda se aproximavam dos 200 ng/ml, comparados com cerca de 5 ng/ml quando se administrou sildenafil isoladamente. Esta observação é consistente com os acentuados efeitos do ritonavir sobre uma ampla gama de substratos do citocromo P450. Com base nestes resultados farmacocinéticos, a administração concomitante de sildenafil e ritonavir está contraindicada em doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

A coadministração de saquinavir, inibidor da protease do VIH e inibidor do CYP3A4, no estado estacionário (1200 mg, três vezes ao dia), com sildenafil (100 mg em dose única), resultou num aumento de 140% na C_{max} e de 210% na AUC do sildenafil. O sildenafil não exerceu qualquer efeito sobre a farmacocinética do saquinavir. Para recomendações de dose, ver secção 4.2.

Aquando da administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil com eritromicina, um inibidor moderado do CYP3A4, no estado estacionário (500 mg, duas vezes ao dia durante 5 dias), houve um aumento de 182% na exposição sistémica ao sildenafil (AUC). Para recomendações de dose, ver secção 4.2. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, não se evidenciou qualquer efeito da azitromicina (500 mg diariamente durante três dias) na AUC, C_{max} , t_{max} , constante da taxa de eliminação, ou na semivida subsequente do sildenafil ou do seu principal metabolito circulante. Não é necessário ajuste de dose. A cimetidina (800 mg), um inibidor do citocromo P450 e um inibidor não-específico do CYP3A4, causou um aumento de 56% nas concentrações plasmáticas de sildenafil quando coadministrada com sildenafil (50 mg) em voluntários saudáveis. Não é necessário ajuste de dose.

É expectável que inibidores mais potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol e o itraconazol, tenham efeitos semelhantes aos observados com o ritonavir (ver secção 4.3). Espera-se que inibidores do CYP3A4 como a claritromicina, telitromicina e nefazodona tenham um efeito cuja magnitude se situe entre o efeito do ritonavir e o efeito dos inibidores do CYP3A4 como o saquinavir ou eritromicina, assumindo-se um aumento de 7 vezes da exposição sistémica. Assim, recomendam-se ajustes de dose quando se administram concomitantemente inibidores do CYP3A4 (ver secção 4.2).

A análise dos dados de farmacocinética da população de doentes com hipertensão arterial pulmonar sugere que a administração concomitante de bloqueadores beta com substratos do CYP3A4 pode resultar num aumento adicional da exposição ao sildenafil, comparativamente com a administração isolada de substratos do CYP3A4.

O sumo de toranja é um inibidor fraco do CYP3A4 do metabolismo da parede intestinal e poderá originar ligeiros aumentos nos níveis plasmáticos de sildenafil. Não é necessário ajuste de dose mas não se recomenda a utilização concomitante de sildenafil e sumo de toranja.

Doses únicas de antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) não afetaram a biodisponibilidade do sildenafil.

A coadministração de contraceptivos orais (30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel) não afetou a farmacocinética do sildenafil.

O nicorandilo é um composto híbrido atuando como um ativador dos canais de potássio e um nitrato. Devido ao seu componente nitrato, este fármaco tem o potencial de gerar interações graves com o sildenafil (ver secção 4.3).

Efeitos do sildenafil sobre outros medicamentos

Estudos in vitro

O sildenafil é um fraco inibidor das isoformas do citocromo P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ($CI_{50} > 150 \mu M$).

Não existem dados relativos à interação do sildenafil com os inibidores não-específicos das fosfodiesterases, tais como, a teofilina ou o dipiridamol.

Estudos in vivo

Não foram evidenciadas interações significativas quando o sildenafil (50 mg) foi coadministrado com a tolbutamida (250 mg) ou varfarina (40 mg), ambas metabolizadas pelo CYP2C9.

O sildenafil não apresentou efeitos significativos sobre a exposição plasmática à atorvastatina (a AUC aumentou 11%), sugerindo que o sildenafil não tem um efeito clinicamente relevante sobre o CYP3A4.

Não se observaram interações entre o sildenafil (100 mg em toma única) e o acenocumarol.

O sildenafil (50 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia provocado pelo ácido acetilsalicílico (150 mg).

O sildenafil (50 mg) não potenciou o efeito hipotensor do álcool em voluntários saudáveis com uma média de alcoolémia máxima de 80 mg/dl.

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, o sildenafil no estado estacionário (80 mg, três vezes ao dia) originou aumentos de 50% na AUC do bosentano (125 mg, duas vezes ao dia). Uma análise farmacocinética populacional dos dados de um estudo de doentes adultos com HAP em tratamento base com bosentano (62,5 mg - 125 mg, duas vezes ao dia) indicou um aumento (20% ($IC_{95\%}$: 9,8 – 30,8)) da AUC do bosentano, quando administrado concomitantemente com sildenafil no estado estacionário (20 mg, três vezes ao dia), de menor dimensão do que o observado em voluntários saudáveis quando administrado concomitantemente com 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia (ver secções 4.4 e 5.1).

Num estudo de interação específica, em que o sildenafil (100 mg) foi coadministrado com amlodipina em doentes hipertensos, verificou-se uma redução adicional da pressão arterial sistólica em supino de 8 mmHg. A redução adicional correspondente da pressão arterial diastólica em supino foi de 7 mmHg. Estas reduções adicionais da pressão arterial foram de uma magnitude semelhante à verificada quando o sildenafil foi administrado isoladamente a voluntários saudáveis.

Em três estudos de interação específica entre fármacos, a doxazosina (4 mg e 8 mg), um bloqueador alfa, e o sildenafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg), foram administrados simultaneamente a doentes com hiperplasia benigna da próstata (HBP), estabilizados com a terapêutica de doxazosina. Nestes estudos, foi observada uma redução adicional média na pressão arterial sistólica e diastólica, em supino, de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, respetivamente, e uma redução adicional média na pressão arterial, em pé, de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, respetivamente. Quando o sildenafil e a doxazosina foram administrados simultaneamente a doentes estabilizados com a terapêutica de doxazosina, ocorreram relatos pouco frequentes de doentes que sofreram hipotensão postural sintomática. Estes relatos incluíram tonturas e aturdimento, mas não síncope. A administração concomitante de sildenafil a doentes em tratamento com bloqueadores alfa pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes suscetíveis (ver secção 4.4).

O sildenafil (100 mg em toma única) não afetou a farmacocinética de estado estacionário do inibidor da protease do VIH, saquinavir, um substrato/inibidor do CYP3A4.

Em conformidade com os efeitos conhecidos sobre a via do óxido nítrico/GMPc (ver secção 5.1), foi demonstrado que o sildenafil potencia o efeito hipotensor dos nitratos, pelo que a sua coadministração com dadores de óxido nítrico ou quaisquer formas de nitratos está contraindicada (ver secção 4.3).

Riociguat: Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da PDE5 e riociguat. Em estudos clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da PDE5, incluindo o sildenafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

O sildenafil não teve um impacto clinicamente significativo nos níveis plasmáticos de contraceptivos orais (30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel).

A adição de uma dose única de sildenafil a sacubitril/valsartan no estado estacionário em doentes com hipertensão foi associada a uma redução significativamente superior da tensão arterial comparativamente à administração de sacubitril/valsartan isoladamente. Por conseguinte, deve proceder-se com precaução quando sildenafil é iniciado em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil e contraceção em homens e mulheres

Devido à falta de dados sobre os efeitos de Revatio em mulheres grávidas, não se recomenda a utilização de Revatio em mulheres em idade fértil a menos que utilizem métodos contraceptivos adequados.

Gravidez

Não existem dados da utilização de sildenafil em mulheres grávidas. Estudos em animais não evidenciaram efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez e no desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais revelaram toxicidade relacionada com o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Devido à ausência de dados, o Revatio não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto quando estritamente necessário.

Amamentação

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres a amamentar. Os dados de uma mulher a amamentar indicam que o sildenafil e o seu metabolito ativo, o N-desmetilsildenafil, são excretados no leite materno em níveis muito baixos. Não existem dados clínicos disponíveis sobre acontecimentos adversos em lactentes, mas não será de esperar que as quantidades ingeridas causem quaisquer efeitos adversos. Os médicos prescritores devem avaliar cuidadosamente a necessidade clínica da mãe tomar sildenafil e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente a ser amamentado.

Fertilidade

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos com base em estudos convencionais de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Revatio tem efeitos moderados na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Atendendo a que foram descritas tonturas e perturbações da visão em ensaios clínicos efetuados com sildenafil, os doentes devem ter conhecimento do modo como Revatio os poderá afetar antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No ensaio principal controlado com placebo de Revatio na hipertensão arterial pulmonar, um total de 207 doentes foi aleatorizado e tratado com doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID de Revatio e 70 doentes foram aleatorizados para o placebo. A duração do tratamento foi de 12 semanas. A frequência global de interrupção em doentes tratados com as doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID de sildenafil foi de 2,9%, 3,0% e 8,5%, respetivamente, comparativamente a 2,9% do placebo. Dos 277 indivíduos tratados no estudo piloto, 259 entraram no estudo de extensão de longa duração. Foram administradas doses até 80 mg, três vezes ao dia, (4 vezes a dose recomendada de 20 mg, três vezes ao dia) e após 3 anos 87% dos 183 doentes em tratamento no estudo estavam a receber 80 mg TID de Revatio.

Num ensaio controlado com placebo de Revatio como adjuvante do epoprostenol intravenoso na hipertensão arterial pulmonar, um total de 134 doentes foram tratados com Revatio (numa titulação fixa de 20 mg, para 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia, conforme tolerado) e epoprostenol, e 131 doentes foram tratados com placebo e epoprostenol. A duração do tratamento foi de 16 semanas. A frequência global de interrupção em doentes tratados com sildenafil/epoprostenol devido a acontecimentos adversos foi de 5,2% em comparação com 10,7% nos doentes tratados com placebo/epoprostenol. As novas reações adversas notificadas e que ocorreram com maior frequência no grupo sildenafil/epoprostenol foram hiperemia ocular, visão desfocada, congestão nasal, suores noturnos, dor lombar e xerostomia. As reações adversas conhecidas cefaleias, rubor, dores nos membros e edema ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com sildenafil/epoprostenol em comparação com os doentes tratados com epoprostenol/placebo. Dos doentes que completaram o estudo inicial, 242 entraram no estudo de extensão de longa duração. Foram administradas doses até 80 mg TID e após 3 anos 68% dos 133 doentes em tratamento no estudo estavam a receber 80 mg TID de Revatio.

Nos dois ensaios controlados com placebo os acontecimentos adversos foram, geralmente, ligeiros a moderados. As reações adversas mais frequentemente notificadas (maior ou igual a 10%) com Revatio, comparativamente com o placebo, consistiram em cefaleias, rubor, dispepsia, diarreia e dor nas extremidades.

Num estudo para avaliar os efeitos de diferentes níveis de dose de sildenafil, os dados da segurança para 20 mg de sildenafil TID (dose recomendada) e para 80 mg de sildenafil TID (4 vezes a dose recomendada) foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido do sildenafil em estudos anteriores de HAP em adultos.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas que ocorreram em > 1% dos doentes tratados com Revatio e que foram mais frequentes (diferença >1%) no estudo piloto e nos dados combinados dos estudos controlados com placebo de Revatio na hipertensão arterial pulmonar, com doses de 20, 40 ou 80 mg TID, estão listadas abaixo, na Tabela 1, por sistema de órgãos e frequência (muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As notificações de experiência pós-comercialização estão inseridas em itálico.

Tabela 1: Reações adversas de estudos de sildenafil controlados com placebo na HAP e da experiência pós-comercialização em adultos

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (V.14.0)	Reação adversa
Infeções e infestações	
Frequentes	celulite, influenza, bronquite, sinusite, rinite, gastroenterite
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	retenção de fluidos
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	insónia, ansiedade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	cefaleias
Frequentes	enxaqueca, tremor, parestesia, sensação de queimadura, hipoestesia
Afeções oculares	
Frequentes	hemorragia na retina, compromisso visual, visão desfocada, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritação ocular, hiperemia ocular
Pouco frequentes	redução da acuidade visual, diplopia, sensação anormal no olho
Desconhecido	<i>neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIA-NA)*, oclusão vascular da retina*, defeito do campo visual*</i>
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	vertigens
Desconhecido	<i>perda de audição repentina</i>
Vasculopatias	
Muito frequentes	rubor
Desconhecido	<i>hipotensão</i>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	epistaxis, tosse, congestão nasal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia, dispepsia
Frequentes	gastrite, doença de refluxo gastroesofágico, hemorroidas, distensão abdominal, xerostomia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	alopecia, eritema, suores noturnos
Desconhecido	<i>erupção cutânea</i>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	dor nas extremidades
Frequentes	mialgia, dor lombar
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	hematúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	hemorragia do pénis, hematospermia, ginecomastia
Desconhecido	<i>priapismo, ereção aumentada</i>

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (V.14.0)	Reação adversa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	pirexia

*Estes acontecimentos/reações adversas foram notificados em doentes a tomar sildenafil para o tratamento da disfunção erétil masculina (MED).

População pediátrica

No estudo de Revatio controlado por placebo em doentes com idades compreendidas entre 1-17 anos com hipertensão arterial pulmonar, um total de 174 doentes foram tratados três vezes ao dia com um esquema de Revatio com doses baixas (10 mg em doentes com > 20 kg; doentes ≤ 20 kg não receberam a dose baixa), doses médias (10 mg em doentes com ≥ 8-20 kg, 20 mg em doentes com ≥ 20-45 kg, 40 mg em doentes com > 45 kg) ou doses elevadas (20 mg em doentes com ≥ 8-20 kg; 40 mg em doentes com ≥ 20-45 kg, 80 mg em doentes > 45 kg), e 60 foram tratados com placebo.

O perfil de reações adversas observadas neste estudo pediátrico foi, na generalidade, consistente com o perfil dos adultos (ver tabela acima). As reações adversas mais comuns (com uma frequência ≥ 1%) observadas em doentes tratados com Revatio (doses combinadas) e com frequência > 1% em relação a pacientes tratados com placebo, foram pirexia, infeção das vias respiratórias superiores (cada 11,5%), vômitos (10,9%), ereção aumentada (incluindo ereções penianas espontâneas em indivíduos do sexo masculino) (9%), náuseas, bronquite (cada 4,6%), faringite (4%), rinorreia (3,4%), pneumonia e rinite (cada 2,9%).

Dos 234 doentes pediátricos tratados no estudo de curta duração, controlado por placebo, 220 doentes entraram no estudo de extensão de longa duração. Os doentes em terapêutica ativa com sildenafil continuaram no mesmo esquema de tratamento, enquanto que os doentes que se encontravam no grupo placebo no estudo de curta duração, foram redistribuídos aleatoriamente para o tratamento com sildenafil.

As reações adversas mais frequentes notificadas durante os estudos de curta e longa duração foram, em geral, semelhantes às observadas no estudo de curta duração. As reações adversas notificadas em >10% dos 229 doentes tratados com sildenafil (grupo de dose combinada, incluindo 9 doentes que não continuaram no estudo de longa duração) foram infeção das vias respiratórias superiores (31%), cefaleia (26%), vômitos (22%), bronquite (20%), faringite (18%), pirexia (17%), diarreia (15%), gripe e epistaxe (12% cada). A maioria destas reações adversas foi considerada de gravidade ligeira a moderada.

Foram notificados acontecimentos adversos graves em 94 (41%) dos 229 doentes que receberam sildenafil. Dos 94 doentes notificados com acontecimentos adversos graves, 14/55 (25,5%) dos doentes estavam no grupo de dose baixa, 35/74 (47,3%) no grupo de dose média e 45/100 (45%) no grupo de dose elevada. Os acontecimentos adversos graves mais frequentes, que ocorreram com uma frequência ≥ 1% nos doentes com sildenafil (doses combinadas), foram pneumonia (7,4%), insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar (5,2 % cada), infeção das vias respiratórias superiores (3,1%), insuficiência do ventrículo direito, gastroenterite (2,6% cada), síncope, bronquite, broncopneumonia, hipertensão pulmonar arterial (2,2% cada), dor torácica, cárie dentária (1,7% cada), choque cardiogénico, gastroenterite viral, infeção das vias urinárias (1,3% cada).

Os seguintes acontecimentos adversos graves foram considerados relacionados com o tratamento, enterocolite, convulsão, hipersensibilidade, estridor, hipoxia, surdez neurosensorial e arritmia ventricular.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em estudos realizados em voluntários com doses únicas até 800 mg, as reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas, no entanto, as taxas de incidência e gravidade foram superiores. Com doses únicas de 200 mg, a incidência de reações adversas (cefaleias, rubor, tonturas, dispepsia, congestão nasal e perturbações da visão) foi superior.

Em caso de sobredosagem, deverão ser adotadas as medidas de suporte habituais, conforme necessário. É improvável que a diálise renal acelere a depuração, visto que o sildenafil se liga fortemente às proteínas plasmáticas e não é eliminado na urina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urologia, Fármacos utilizados na disfunção erétil, Código ATC: G04BE03

Mecanismo de ação

O sildenafil é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica da guanosina monofosfato cíclica (GMPc), a enzima responsável pela degradação do GMPc. Para além da presença desta enzima nos corpos cavernosos do pênis, a PDE5 existe também na vasculatura pulmonar. O sildenafil, portanto, aumenta o GMPc nas células do músculo liso dos vasos pulmonares, resultando no seu relaxamento. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, este efeito pode conduzir à vasodilatação seletiva do leito vascular pulmonar, e num menor grau, a uma vasodilatação na circulação sistémica.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que o sildenafil é seletivo para a PDE5. O seu efeito é mais potente sobre a PDE5 do que sobre as outras fosfodiesterases conhecidas. Exibe uma seletividade 10 vezes superior comparativamente à PDE6, a qual está envolvida na via de fototransdução na retina. Verifica-se uma seletividade 80 vezes superior *versus* a PDE1, e mais de 700 vezes superior frente à PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. Em particular, o sildenafil tem uma seletividade mais de 4000 vezes superior para a PDE5 do que para a PDE3, a isoforma da fosfodiesterase específica do AMPc envolvida no controlo da contratilidade cardíaca.

O sildenafil produz diminuições ligeiras e transitórias na pressão arterial sistémica, as quais, na maioria dos casos, não se traduzem em efeitos clínicos. Após a administração crónica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão sistémica, a variação média relativamente aos valores basais na pressão arterial sistólica e diastólica foi uma descida de 9,4 mmHg e 9,1 mmHg, respetivamente. Após a administração de 80 mg, três vezes ao dia, a doentes com hipertensão arterial pulmonar, observou-se uma redução inferior na pressão sanguínea (redução de 2 mmHg nas pressões sistólica e diastólica). Não se observaram reduções na pressão sistólica ou diastólica aquando da administração da dose recomendada de 20 mg, três vezes ao dia.

Doses orais únicas até 100 mg de sildenafil em voluntários saudáveis não produziram efeitos clinicamente relevantes no ECG. Após a administração crónica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão arterial pulmonar, não foram relatados efeitos clinicamente relevantes no ECG.

Num estudo dos efeitos hemodinâmicos de uma dose oral única de 100 mg de sildenafil, em 14 doentes com doença coronária (DC) grave (> 70% de estenose de, pelo menos, uma artéria coronária), a pressão arterial sistólica e diastólica média, em repouso, decresceu 7% e 6%, respetivamente, face aos valores basais. A pressão sistólica pulmonar média decresceu 9%. O sildenafil não demonstrou qualquer efeito no débito cardíaco, e não prejudicou o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias estenosadas.

Em alguns indivíduos foram detetadas diferenças ligeiras e transitórias na distinção das cores (azul/verde), utilizando o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100, uma hora após a administração de uma dose de 100 mg, sem efeitos evidentes 2 horas após a administração. O mecanismo postulado para esta alteração na distinção das cores está relacionado com a inibição da PDE6, que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. O sildenafil carece de efeitos sobre a acuidade visual ou sensibilidade ao contraste. Num pequeno estudo controlado com placebo em doentes com degeneração macular precoce documentada (n=9), relacionada com a idade, o sildenafil (dose única, 100 mg) demonstrou não produzir alterações significativas nos testes visuais realizados (acuidade visual, grelha de Amsler, luz simulada de trânsito na distinção das cores, perímetro de Humphrey e stress à luz).

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia em doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 278 doentes com HAP primária, HAP associada a doença do tecido conjuntivo e HAP após reparação cirúrgica de lesões cardíacas congénitas. Os doentes foram aleatorizados em quatro grupos de tratamento: placebo, sildenafil a 20 mg, sildenafil a 40 mg ou sildenafil a 80 mg, administrados três vezes ao dia. Dos 278 doentes aleatorizados, 277 receberam, pelo menos, uma dose do fármaco em estudo. A população do estudo era constituída por 68 (25%) homens e 209 (75%) mulheres com uma média etária de 49 anos (intervalo: 18 - 81 anos) e uma distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos, no início do estudo, entre 100 e 450 metros inclusive (média: 344 metros). A 175 doentes (63%) foi-lhes diagnosticada HAP primária, a 84 doentes (30%) foi-lhes diagnosticada HAP associada a doença do tecido conjuntivo e a 18 doentes (7%) foi-lhes diagnosticada HAP após a reparação cirúrgica de lesões cardíacas congénitas. A maioria dos doentes estava incluída nas classes funcionais da OMS, II (107/277, 39%) ou III (160/277, 58%) com distâncias basais médias no teste de marcha de 6 minutos de 378 m e 326 m, respetivamente; poucos doentes pertenciam à classe I (1/277; 0,4%) ou IV (9/277; 3%) no início do estudo. Os doentes com uma fração de ejeção ventricular esquerda < 45% ou uma fração de encurtamento do ventrículo esquerdo < 0,2 não foram estudados.

O sildenafil (ou placebo) foi adicionado ao tratamento de base dos doentes, que podia ter incluído uma combinação de anticoagulantes, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos ou oxigénio. A utilização de prostaciclina, de análogos da prostaciclina e de antagonistas dos recetores da endotelina não era autorizada como terapêutica adicional, nem o uso de suplementos de arginina. Não foram incluídos no estudo os doentes cujo tratamento prévio com bosentano não fora eficaz.

O parâmetro de eficácia primário residiu na variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 12, relativamente ao valor basal. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da distância no teste de marcha de 6 minutos nos 3 grupos com doses de sildenafil, comparativamente ao placebo. Após ponderação ao placebo, os aumentos da distância da marcha foram de 45 metros ($p < 0,0001$), 46 metros ($p < 0,0001$) e 50 metros ($p < 0,0001$) para os grupos de sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. Não houve uma diferença significativa de efeito entre as várias doses de sildenafil. Para os doentes com um valor basal do teste de marcha de 6 minutos < 325 m, foi observada uma melhoria na eficácia com doses mais elevadas (melhorias de 58 metros, 65 metros e 87 metros, após ponderação ao placebo, para doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente).

Quando analisado segundo as classes funcionais da OMS, observou-se um aumento estatisticamente significativo no teste de marcha de 6 minutos, no grupo de dose 20 mg. Para as classes II e III, foram observados, por comparação ao placebo, aumentos de 49 metros ($p = 0,0007$) e 45 metros ($p = 0,0031$) respetivamente.

A melhoria verificada no teste de marcha de 6 minutos foi aparente após 4 semanas de tratamento, tendo o efeito persistido nas semanas 8 e 12. De um modo geral, os resultados foram consistentes nos subgrupos de acordo com a etiologia da doença (HAP primária e associada a doença do tecido conjuntivo), classe funcional da OMS, género, etnia, localização, média da PAP e IRVP.

Os doentes em todas as doses de sildenafil obtiveram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial pulmonar média (PAPm) e resistência vascular pulmonar (RVP), comparativamente aos doentes em placebo. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento com PAPm foram de -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) e -5,1 mmHg ($p<0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento com RVP foram -178 dine.seg/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dine.seg/cm⁵ ($p=0,0017$) e -320 dine.seg/cm⁵ ($p<0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. A percentagem de redução na RVP (11,2%, 12,9% e 23,3%) às 12 semanas de tratamento com 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, de sildenafil, foi proporcionalmente superior à redução da resistência vascular sistémica (RVS) (7,2%, 5,9% e 14,4%). O efeito do sildenafil na mortalidade não é conhecido.

Uma percentagem superior de doentes em cada uma das doses de sildenafil (isto é, 28%, 36% e 42% dos indivíduos que receberam doses de sildenafil de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente) apresentou uma melhoria de pelo menos uma classe funcional da OMS à semana 12, comparativamente ao placebo (7%). As respetivas razões de probabilidades foram de 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) e 5,75 ($p<0,0001$).

Dados de sobrevivência a longo prazo em doentes sem tratamento prévio

Os doentes inseridos no estudo principal foram elegíveis para um estudo aberto de longa duração para extensão da indicação. Ao terceiro ano 87% dos doentes estavam a receber uma dose de 80 mg TID. No estudo principal, um total de 207 doentes foi tratado com Revatio, tendo sido avaliado o *status* da sobrevivência a longo prazo, por um mínimo de 3 anos. Nesta população, as estimativas Kaplan – Meier para a sobrevivência em 1, 2 ou 3 anos foi 96%, 91% e 82% respetivamente. A sobrevivência em doentes da classe funcional II da OMS o valor basal para 1, 2 ou 3 anos foi 99%, 91% e 84% respetivamente e para doentes da classe funcional III da OMS o valor basal foi 94%, 90% e 81% respetivamente.

Eficácia em doentes adultos com HAP (quando usado em associação com epoprostenol)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 267 doentes que estavam estabilizados com epoprostenol intravenoso. O grupo de doentes com HAP incluiu doentes com HAP primária (212/267, 79%) e doentes com HAP associada a doença do tecido conjuntivo (55/267, 21%)

A maioria dos doentes estava incluída nas classes funcionais da OMS, II (68/277, 26%) ou III (175/267, 66%); poucos doentes pertenciam à classe I (3/267, 1%) ou IV (16/267, 6%) no início do estudo; para alguns doentes (5/267, 2%), a classe funcional da OMS era desconhecida. Os doentes foram aleatorizados para placebo ou sildenafil (numa titulação fixa de 20 mg, para 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia, conforme tolerado) quando usados em associação com epoprostenol intravenoso.

O parâmetro primário de eficácia residiu na variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 16, relativamente ao valor basal. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da distância no teste de marcha de 6 minutos com sildenafil, comparativamente ao placebo. Após ponderação ao placebo, observou-se um aumento da distância da marcha de 26 metros para o sildenafil (IC 95%: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Nos doentes com a distância basal no teste de marcha ≥ 325 metros, observou-se um aumento da distância da marcha de 38,4 metros para o sildenafil; em doentes com a distância basal no teste de marcha < 325 metros, observou-se um aumento da distância da marcha de 2,3 metros para o placebo. Nos doentes com HAP primária observou-se um aumento da distância da marcha de 31,1 metros para o sildenafil em comparação com o aumento de 7,7 metros nos doentes com HAP associada a doença do tecido conjuntivo. A diferença entre os resultados dos diferentes subgrupos de aleatorização poderá ser atribuída ao acaso atendendo à dimensão limitada da amostra.

Os doentes em sildenafil obtiveram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial pulmonar média, comparativamente aos doentes em placebo. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento traduziram-se em -3,9 mmHg para o sildenafil (IC 95%: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). O tempo para a deterioração clínica foi um parâmetro de avaliação secundário, definido como o tempo desde a aleatorização à primeira ocorrência de um acontecimento de deterioração clínica (morte, transplante pulmonar, início da terapêutica com bosentano, ou deterioração clínica com necessidade de

alteração da terapêutica com epoprostenol). O tratamento com sildenafil atrasou significativamente o tempo de agravamento clínico da HAP comparativamente com o placebo ($p = 0,0074$). 23 indivíduos apresentaram acontecimentos de deterioração clínica no grupo placebo (17,6%) comparativamente com 8 indivíduos no grupo do sildenafil (6,0%).

Dados de sobrevivência a longo prazo do estudo de base do epoprostenol

Os doentes incluídos no estudo de terapêutica *add-on* do epoprostenol foram elegíveis para um estudo aberto de longa duração para extensão da indicação. Ao terceiro ano 68% dos doentes estavam a receber uma dose de 80 mg TID. Foram tratados um total de 134 doentes com Revatio no estudo inicial, e o seu estado de sobrevivência a longo prazo foi avaliado por um período mínimo de 3 anos. Nessa população, as estimativas Kaplan-Meier para a sobrevivência em 1, 2 ou 3 anos foi de 92%, 81% e 74%, respetivamente.

Eficácia e segurança em doentes adultos com HAP (quando utilizado em combinação com bosentano)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 103 indivíduos com HAP (Classe funcional II e III da OMS) que estavam a ser tratados com bosentano há pelo menos três meses. Os doentes com HAP incluíam os que tinham HAP primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo ou sildenafil (20 mg, três vezes ao dia) em combinação com bosentano (62,5-125 mg, duas vezes ao dia). O parâmetro de eficácia primário foi a variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 12, relativamente ao valor basal. Os resultados indicam que não há uma diferença significativa na variação média em relação aos valores basais do teste de marcha de 6 minutos observada entre o sildenafil 20 mg e o placebo (13,62 m (IC 95%: -9,41 a 44,41) e 14,08 m (IC 95%: -1,78 a 29,95), respetivamente).

Foram observadas diferenças no teste de marcha de 6 minutos entre os doentes com HAP primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. No caso dos indivíduos com HAP primária (67 indivíduos), a variação média em relação aos valores basais foi de 26,39 m (IC 95%: 10,70 a 42,08) e 11,84 m (IC 95%: -8,83 a 32,52) para os grupos do sildenafil e do placebo, respetivamente. Contudo, no caso dos indivíduos com HAP associada a doença do tecido conjuntivo (36 indivíduos), a variação média em relação ao valor basal foi de -18,32 m (IC 95%: -65,66 e 29,02) e 17,50 m (IC 95%: -9,41 a 44,41) para os grupos do sildenafil e do placebo, respetivamente.

Em geral, os acontecimentos adversos foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (sildenafil mais bosentano vs. bosentano administrado isoladamente) e consistentes com o perfil de segurança conhecido do sildenafil quando utilizado em monoterapia (ver secções 4.4 e 4.5).

Efeitos na mortalidade em adultos com HAP

Foi realizado um estudo para investigar os efeitos de diferentes níveis de dose de sildenafil na mortalidade em adultos com HAP após a observação de um risco superior de mortalidade em doentes pediátricos a tomar uma dose elevada de sildenafil TID, com base no peso corporal, comparativamente a doentes a tomar uma dose mais baixa na extensão de longa duração do ensaio clínico pediátrico (ver a seguir População pediátrica – Hipertensão arterial pulmonar – Informação da extensão de longa duração).

Tratou-se de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos em 385 adultos com HAP. Os doentes foram atribuídos aleatoriamente segundo um rácio 1:1:1 para um de três grupos de dose (5 mg TID (4 vezes inferior à dose recomendada), 20 mg TID (dose recomendada) e 80 mg TID (4 vezes a dose recomendada)). No total, a maioria dos participantes nunca tinha recebido tratamento para a HAP (83,4%). Para a maioria dos participantes, a etiologia da HAP era idiopática (71,7%). A classe funcional da OMS mais frequente era a Classe III (57,7% dos participantes). Todos os três grupos de tratamento estavam bem equilibrados em termos dos dados demográficos basais de história do estrato do tratamento da HAP e de etiologia da HAP, bem como das categorias de classe funcional da OMS.

As taxas de mortalidade foram 26,4% ($n = 34$) para a dose de 5 mg TID, de 19,5% ($n = 25$) para a dose de 20 mg TID e 14,8% ($n = 19$) para a dose de 80 mg TID.

População pediátrica

Hipertensão arterial pulmonar

Um total de 234 indivíduos com idades entre 1-17 anos foi tratado num estudo de intervalo de dose, com grupo paralelo controlado por placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico. Os indivíduos (38% do sexo masculino e 62% do sexo feminino) tinham peso corporal ≥ 8 kg, e apresentavam hipertensão pulmonar primária (HPP) [33%], ou HPA secundária a cardiopatia congénita [desvio da circulação sistémica para a pulmonar 37%, reparação cirúrgica 30%]. Neste estudo, 63 dos 234 (27%) doentes eram <7 anos de idade (dose baixa de sildenafil = 2; dose média = 17; dose elevada = 28; placebo = 16) e 171 dos 234 (73%) doentes tinham 7 anos de idade ou mais (dose baixa de sildenafil = 40, dose média = 38; dose elevada = 49; placebo = 44). A maioria dos indivíduos era Classe Funcional I (75/234, 32%) ou II (120/234, 51%) da OMS, no início do estudo. Poucos doentes eram Classe III (35/234, 15%) ou IV (1/234, 0,4%); para alguns doentes (3/234, 1,3%), a Classe Funcional da OMS era desconhecida.

Os doentes não tinham recebido terapêutica prévia específica para a HPA e a utilização de prostaciclina, análogos da prostaciclina e antagonistas dos recetores da endotelina não foi permitida no estudo, assim como suplementos de arginina, nitratos, bloqueadores alfa e inibidores potente CYP450 3A4.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia de 16 semanas de tratamento crónico com sildenafil oral em indivíduos pediátricos para melhorar a capacidade de exercício medida pelo Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) em indivíduos que foram capazes de realizar o teste ($n=115$). Os parâmetros de avaliação secundária incluíram monitorização hemodinâmica, avaliação de sintomas, classe funcional da OMS, alteração do tratamento de base, e avaliação da qualidade de vida.

Os indivíduos foram alocados a um dos três grupos de tratamento com sildenafil; esquema de Revatio administrado três vezes ao dia em doses baixas (10 mg), doses médias (10-40 mg) ou doses elevadas (20-80 mg), ou placebo. As doses administradas dentro de um grupo eram dependentes do peso corporal (ver secção 4.8). A proporção de indivíduos a tomar medicamentos de suporte no início do estudo (anticoagulantes, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e/ou oxigénio) foi semelhante no grupo de tratamento combinado do sildenafil (47,7%) e no grupo de tratamento com placebo (41,7%).

O parâmetro de avaliação primário foi a alteração percentual corrigida por placebo de VO_2 máximo desde o início do estudo até a semana 16, avaliado por testes TECP nos grupos de dose combinada (Tabela 2). Um total de 106 dos 234 (45%) indivíduos foram elegíveis para o teste TECP, que incluiu crianças ≥ 7 anos de idade e crianças capazes de realizar o teste. Crianças com <7 anos (dose combinada de sildenafil = 47; placebo = 16) foram avaliadas apenas para os parâmetros de avaliação secundários. Os valores do pico de volume médio de oxigénio consumido (VO_2) no início do estudo foram comparáveis entre os grupos de tratamento com sildenafil (17,37-18,03 ml/kg/min), e ligeiramente superiores no grupo de tratamento placebo (20,02 ml/kg/min). Os resultados da análise principal (grupos de dose combinada vs. placebo) não foram estatisticamente significativos ($p = 0,056$) (ver Tabela 2). A diferença estimada entre a dose média de sildenafil e o placebo foi de 11,33% (IC 95%: 1,72 a 20,94) (ver Tabela 2).

Tabela 2: Alteração Percentual Corrigida por Placebo de VO_2 Máximo Desde o Início do Estudo por Grupo de Tratamento Ativo

Grupo de tratamento	Diferença estimada	Intervalo de confiança 95%
Grupo		
Dose baixa		
(n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Dose média	11,33	1,72, 20,94
(n=26)		

Grupo de tratamento	Diferença estimada	Intervalo de confiança 95%
Grupo		
Dose elevada	7,98	-1,64, 17,60
(n=27)		
Grupos de dose		
combinada	7,71	-0,19, 15,60
(n=77)	(p = 0,056)	

n=29 para o grupo placebo

Estimativas baseadas na análise ANCOVA com ajustes para as covariáveis pico de VO₂ no início do estudo, etiologia e grupo de peso

Foram observadas melhorias relacionadas com a dose com o índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) e pressão média arterial pulmonar (PmAP). Os grupos de sildenafil de dose média e dose elevada demonstraram reduções na PmAP, comparativamente ao placebo, de 18% (IC 95%: 2% a 32%) e 27% (IC 95%: 14% a 39%), respetivamente, enquanto que o grupo de dose baixa não apresentou diferença significativa em relação ao placebo (diferença de 2%). Os grupos de sildenafil de dose média e dose elevada demonstraram alterações na PmAP desde o início do estudo, comparativamente ao placebo, de -3,5 mmHg (IC 95%: -8,9, 1,9) e -7,3 mmHg (IC 95%: -12,4, -2,1), respetivamente; enquanto que o grupo de dose baixa mostrou pouca diferença em relação ao placebo (diferença de 1,6 mmHg). Foram observadas melhorias com o índice cardíaco com todos os três grupos de sildenafil superiores às do placebo, 10%, 4% e 15% para os grupos de dose baixa, média e alta, respetivamente.

Foram demonstradas melhorias significativas na classe funcional apenas em indivíduos com doses elevadas de sildenafil, comparativamente ao placebo. O *odds ratio* para os grupos de tratamento de doses baixas, médias e elevadas de sildenafil, em comparação com o placebo foi de 0,6 (IC 95%: 0,18, 2,01), 2,25 (IC 95%: 0,75, 6,69) e 4,52 (IC 95%: 1,56, 13,10), respetivamente.

Informação da extensão de longa duração

Dos 234 doentes pediátricos tratados no estudo de curta duração, controlado por placebo, 220 doentes entraram no estudo de extensão de longa duração. Os doentes que estavam no grupo placebo no estudo de curta duração, foram redistribuídos aleatoriamente para o tratamento com sildenafil; os doentes com peso corporal ≤ 20 kg entraram para os grupos de doses médias ou elevadas (1:1), enquanto que os doentes com peso > 20 kg entraram para os grupos de doses baixas, médias ou elevadas (1:1:1). Do total de 229 doentes que receberam sildenafil, encontravam-se, respetivamente, 55, 74 e 100 doentes nos grupos de doses baixas, médias e elevadas. Ao longo dos estudos de curta duração e de longa duração a duração global do tratamento, desde a fase inicial de dupla ocultação individual, variou entre 3 e 3129 dias. Na fase do grupo de tratamento com sildenafil, a duração média do tratamento com sildenafil foi de 1696 dias (excluindo os 5 doentes que receberam placebo em dupla ocultação e que não foram tratados no estudo de extensão a longo prazo).

A estimativa de sobrevivência de Kaplan-Meier ao 3º ano, em doentes com > 20 kg no peso no início do estudo, foi de 94%, 93% e 85% nos grupos com dose baixa, dose média e dose elevada, respetivamente; para doentes com ≤ 20 kg de peso no início do estudo, a sobrevivência estimada foi de 94% e 93% para doentes nos grupos de dose média e elevada, respetivamente (ver secções 4.4 e 4.8).

Durante a realização do estudo, foram notificadas 42 mortes no total, tanto em tratamento como notificadas durante o seguimento de sobrevivência. 37 mortes ocorreram antes da decisão do Comité de Avaliação de Dados de baixar a titulação dos doentes para uma dose menor, com base na observação de um desequilíbrio na mortalidade com o aumento das doses de sildenafil. Dessas 37 mortes, o número (%) de mortes foi de 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) e 22/100 (22%) respetivamente, nos grupos de doses baixas, médias e elevadas de sildenafil. Posteriormente, foram notificadas mais 5 mortes. As causas das mortes foram relacionadas com a HAP. Não se devem utilizar doses superiores ao recomendado em doentes pediátricos com HAP (ver secções 4.2 e 4.4).

O pico de VO₂ foi avaliado um ano após o início do estudo controlado com placebo. Entre os doentes tratados com sildenafil capazes de realizar o TECP, 59/114 doentes (52%) não mostraram qualquer

deterioração no pico VO_2 desde o início do tratamento com sildenafil. Da mesma forma 191 de 229 doentes (83%) que receberam sildenafil mantiveram ou melhoraram a Classe Funcional da OMS na avaliação realizada ao fim de um ano.

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Foi realizado um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com dois braços, de grupos paralelos, controlado por placebo em 59 recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) ou insuficiência respiratória hipóxica (IRH) e em risco de HPPRN com um índice de oxigenação (IO) > 15 e < 60 . O parâmetro de avaliação primário foi avaliar a eficácia e a segurança de sildenafil IV quando adicionado a óxido nítrico inalado (NOi) comparativamente a NOi isolado.

Os parâmetros de avaliação coprimários foram a taxa de falha do tratamento, definido como a necessidade de tratamento adicional direcionado para a HPPRN, necessidade de oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO) ou morte durante o estudo; e o tempo em tratamento com NOi após o início do medicamento IV do estudo nos doentes sem falha do tratamento. A diferença entre as taxas de falha do tratamento não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento (27,6% e 20,0% no grupo de NOi + sildenafil IV e no grupo de NOi + placebo, respetivamente). Nos doentes sem falha do tratamento, o tempo médio em tratamento com NOi após o início do medicamento IV do estudo foi igual, aproximadamente 4,1 dias, para os dois grupos de tratamento.

Foram notificados acontecimentos adversos emergentes do tratamento e acontecimentos adversos graves em 22 (75,9%) e 7 (24,1%) participantes no grupo de tratamento com NOi + sildenafil IV, respetivamente, e em 19 (63,3%) e 2 (6,7%) participantes no grupo de tratamento com NOi + placebo, respetivamente. Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento notificados com mais frequência foram hipotensão (8 [27,6%] participantes), hipocaliemia (7 [24,1%] participantes), anemia e síndrome de abstinência medicamentosa (4 [13,8%] participantes cada) e bradicardia (3 [10,3%] participantes) no grupo de tratamento com NOi + sildenafil IV e pneumotórax (4 [13,3%] participantes), anemia, edema, hiperbilirrubinemia, aumento da proteína-C reativa e hipotensão (3 [10,0%] participantes cada) no grupo de tratamento com NOi + placebo (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O sildenafil é rapidamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas em 30 a 120 minutos (mediana de 60 minutos) após uma dose oral, quando em jejum. A biodisponibilidade oral absoluta média é de 41% (entre 25 e 63%). Após a administração oral de doses de sildenafil em três tomas diárias, a AUC e a C_{max} aumentam em proporção com a dose administrada dentro do intervalo de doses de 20-40 mg. Após a administração de doses orais de 80 mg, três vezes ao dia, observaram-se aumentos nos níveis plasmáticos do sildenafil ligeiramente maiores do que os proporcionais às doses administradas. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, a biodisponibilidade oral do sildenafil após a administração de 80 mg, três vezes ao dia, foi superior em 43%, em média, (IC 90%: 27%-60%), quando comparado com as doses inferiores.

Quando se administra o sildenafil juntamente com alimentos, a taxa de absorção é reduzida, verificando-se um atraso médio de 60 minutos no t_{max} e uma diminuição média de 29% na C_{max} . Contudo, a extensão da absorção não é significativamente afetada (redução de 11% na AUC).

Distribuição

O volume de distribuição médio no estado estacionário (V_{ss}) para o sildenafil é de 105 l, o que é demonstrativo da sua distribuição nos tecidos. Após doses orais de 20 mg em três tomas diárias, a média da concentração plasmática total máxima do sildenafil no estado estacionário aproxima-se de 113 ng/ml. O sildenafil e o seu principal metabolito em circulação, o N-desmetil, apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação às proteínas é independente das concentrações totais do fármaco.

Biotransformação

O sildenafil é depurado predominantemente pelas isoenzimas microsossomais hepáticas CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via menor). O principal metabolito em circulação resulta da N-desmetilação do sildenafil. Este metabolito tem um perfil de seletividade para a fosfodiesterase semelhante ao do sildenafil e uma potência *in vitro* para a PDE5 de aproximadamente 50% da observada com o fármaco inicial. O metabolito N-desmetil é metabolizado posteriormente, tendo uma semivida terminal de aproximadamente 4 h. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, a concentração plasmática do metabolito N-desmetil corresponde, aproximadamente, a 72% da concentração do sildenafil após a administração de 20 mg, três vezes ao dia (traduzindo-se numa contribuição de 36% para os efeitos farmacológicos do sildenafil). Desconhece-se o efeito subsequente na eficácia.

Eliminação

A depuração corporal total de sildenafil é de 41 l/h, com uma semivida terminal de 3-5 h. Após administração oral ou intravenosa, o sildenafil é excretado, sob a forma de metabolitos, predominantemente nas fezes (aproximadamente 80% da dose oral administrada) e em menor quantidade na urina (aproximadamente 13% da dose oral administrada).

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Idosos

Em voluntários idosos saudáveis (65 ou mais anos de idade), verificou-se uma redução na depuração do sildenafil, que resultou em concentrações plasmáticas do sildenafil e do metabolito ativo N-desmetil 90% superiores às observadas em voluntários saudáveis mais jovens (18 - 45 anos). Devido a diferenças na ligação às proteínas plasmáticas relacionadas com a idade, o correspondente aumento das concentrações plasmáticas de sildenafil na forma livre aproximou-se dos 40%.

Compromisso renal

Em voluntários com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina = 30 - 80 ml/min), a farmacocinética do sildenafil não se alterou após a administração de uma dose oral única de 50 mg. Em voluntários com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min), a depuração do sildenafil foi reduzida, resultando em aumentos médios da AUC e C_{max} de 100% e 88%, respetivamente, em comparação com voluntários da mesma idade sem compromisso renal. Além disso, os valores de AUC e C_{max} do metabolito N-desmetil aumentaram em 200% e 79%, respetivamente, em doentes com compromisso renal grave comparativamente aos indivíduos com uma função renal normal.

Compromisso o hepático

Em voluntários com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh, classes A e B), a depuração do sildenafil foi reduzida, resultando em aumentos da AUC (85%) e C_{max} (47%), em comparação com voluntários da mesma idade sem compromisso hepático. Adicionalmente, os valores de AUC e C_{max} do metabolito N-desmetil estiveram significativamente aumentados em 154% e 87%, respetivamente, em doentes com cirrose comparativamente aos indivíduos com uma função hepática normal. A farmacocinética do sildenafil em doentes com compromisso hepático grave não foi estudada.

Farmacocinética da população

Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, as concentrações médias no estado estacionário foram 20-50% mais elevadas, considerando um intervalo de doses de 20-80 mg, três vezes ao dia, em comparação com voluntários saudáveis. Verificou-se uma duplicação da C_{min} comparativamente aos voluntários saudáveis. Ambas as observações sugerem uma redução da depuração e/ou um aumento da biodisponibilidade oral do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, comparativamente aos voluntários saudáveis.

População pediátrica

A partir da análise do perfil farmacocinético do sildenafil em doentes envolvidos nos ensaios clínicos pediátricos, o peso corporal mostrou ser um bom indicador da exposição do medicamento em crianças. Os valores da concentração plasmática de semivida de sildenafil foram estimados entre 4,2 a 4,4 horas para um intervalo de 10 a 70 kg de peso corporal e não mostraram nenhuma diferença que aparecesse

como clinicamente relevante. A C_{max} após uma dose oral única de 20 mg de sildenafil foi estimada em 49, 104 e 165 ng/ml para doentes com 70, 20 e 10 kg, respetivamente. A C_{max} após uma dose oral única de 10 mg de sildenafil foi estimada em 24, 53 e 85 ng/ml para doentes com 70, 20 e 10 kg, respetivamente. A T_{max} foi estimada em aproximadamente 1 hora e foi praticamente independente do peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano tendo como base os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade por administrações reiteradas, genotoxicidade e potencial carcinogénico, toxicidade na reprodução e desenvolvimento.

Nas crias de ratos às quais foram administrados 60 mg/kg de sildenafil no período pré e pós-natal, verificaram-se reduções na dimensão da ninhada, diminuição do peso dos animais no dia 1 e um decréscimo na sobrevivência ao dia 4. Estas observações ocorreram com exposições ao fármaco, cerca de cinquenta vezes superiores às esperadas no ser humano com a dose de 20 mg, três vezes ao dia. Foram observados efeitos em estudos não-clínicos com exposições suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, indicando pouca relevância clínica.

Não houve reações adversas, com possível relevância para a utilização clínica, observadas em animais com níveis de exposição clinicamente relevantes que também não foram observadas em estudos clínicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Hidrogenofosfato de cálcio (anidro)
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento:

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Triacetato de glicerol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/Alumínio com 90 comprimidos.
Tamanho de embalagem de 90 comprimidos acondicionados numa cartonagem.
Embalagem com 90 x 1 comprimidos em blisters unidose perfurados de PVC/Alumínio.

Blisters de PVC/Alumínio com 300 comprimidos.
Tamanho de embalagem de 300 comprimidos acondicionados numa cartonagem.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 2005
Data da última renovação: 23 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revatio 0,8 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 0,8 mg de sildenafil (sob a forma de citrato). Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 12,5 ml de solução (10 mg de sildenafil sob a forma de citrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Revatio solução injetável é para o tratamento em doentes adultos (≥ 18 anos) com hipertensão arterial pulmonar, aos quais foi prescrito Revatio oral e que estão temporariamente incapazes de tomar a terapêutica por via oral, mas por outro lado, são clinicamente e hemodinamicamente estáveis.

Revatio (oral) é indicado para o tratamento de doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar da classe funcional II e III da classificação da OMS, para melhorar a capacidade de exercício. Foi demonstrada eficácia na hipertensão pulmonar primária e na hipertensão pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento apenas deve ser instituído e monitorizado por médicos com experiência no tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Caso exista deterioração da situação clínica do doente durante o tratamento com Revatio, deverão considerar-se outras alternativas terapêuticas.

Revatio solução injetável deve ser administrado como substituição da administração oral em doentes aos quais já foi prescrito Revatio oral, sob condições em que estejam temporariamente incapazes de tomar a terapêutica oral de Revatio.

A segurança e eficácia de doses superiores a 12,5 ml (10 mg) TID não foram estabelecidas.

Posologia

Adultos

A dose recomendada é de 10 mg (correspondente a 12,5 ml) três vezes ao dia administrada como um bólus intravenoso (ver secção 6.6).

Prevê-se que uma dose de 10 mg de Revatio solução injetável proporcione uma exposição ao sildenafil, do seu metabolito N-desmetil e dos seus efeitos farmacológicos, comparável à dose oral de 20 mg.

Doentes a tomar outros medicamentos

Em geral, qualquer ajuste na dose só deve ser administrado após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco. Uma redução de dose para 10 mg duas vezes ao dia deve ser considerada quando o

sildenafil é administrado concomitantemente a doentes que já recebem inibidores do CYP3A4, como a eritromicina ou o saquinavir. É recomendada uma redução de dose para 10 mg uma vez ao dia, no caso da administração concomitante de inibidores do CYP3A4 mais potentes, como a claritromicina, a telitromicina e a nefazodona. Para a utilização de sildenafil com os inibidores mais potentes do CYP3A4, ver secção 4.3. Podem ser necessários ajustes de dose de sildenafil quando é administrado concomitantemente com indutores do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos (idade $\geq$ 65 anos)

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos. A eficácia clínica em doentes idosos, aferida através de uma caminhada de 6 minutos de duração, poderá ser inferior.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal, incluindo compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Deverá considerar-se uma redução da dose para 10 mg, duas vezes ao dia, após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, apenas, se a terapêutica não for bem tolerada.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático (classes A e B de Child-Pugh). Deverá considerar-se uma redução da dose para 10 mg, duas vezes ao dia, após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, apenas, se a terapêutica não for bem tolerada.

Revatio está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.3).

População pediátrica

Revatio solução injetável não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia. Fora das suas indicações autorizadas, o sildenafil não deve ser utilizado em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, uma vez que os riscos ultrapassam os benefícios (ver secção 5.1).

Interrupção do tratamento

Os poucos dados existentes sugerem que a interrupção abrupta do tratamento com Revatio oral não está associada a um agravamento consequente da hipertensão arterial pulmonar. Contudo, para evitar uma possível deterioração clínica súbita durante a interrupção do tratamento, deverá considerar-se uma redução gradual da dose. Recomenda-se uma monitorização mais cuidadosa durante o período de desmame.

Modo de administração

Revatio solução injetável é administrado por via intravenosa em bólus.
Ver secção 6.6 para instruções de utilização.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com dadores de óxido nítrico (tal como, o nitrito de amilo) ou quaisquer formas de nitratos, devido ao efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 5.1).

A administração concomitante de inibidores da PDE5, incluindo o sildenafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraindicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Administração concomitante dos inibidores mais potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol e ritonavir) (ver secção 4.5).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIA-NA), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor da PDE5 (ver secção 4.4).

A segurança do sildenafil não foi estudada nas seguintes populações de doentes, razão pela qual a sua utilização é contraindicada:

Compromisso hepático grave,

História recente de acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio,

Hipotensão grave no início do tratamento (pressão arterial inferior a 90/50 mmHg).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não existem dados clínicos disponíveis para a administração de sildenafil IV em doentes que estejam clinicamente ou hemodinamicamente instáveis. Consequentemente, o seu uso não é recomendado nestes doentes.

A eficácia de Revatio não foi estabelecida em doentes com hipertensão arterial pulmonar grave (classe funcional IV). Em situações de deterioração da situação clínica, deverão considerar-se as terapêuticas recomendadas no estadió grave da doença, como por exemplo, o epoprostenol (ver secção 4.2).

A relação benefício-risco da utilização de sildenafil em doentes avaliados na classe funcional I da hipertensão arterial pulmonar da OMS, não foi estabelecida.

Foram realizados estudos com sildenafil em formas de hipertensão arterial pulmonar relacionadas com HAP primária (idiopática), HAP associada a doença do tecido conjuntivo ou HAP relacionada com cardiopatias congénitas (ver secção 5.1). Não se recomenda a utilização de sildenafil em outras formas de HAP.

Retinite pigmentosa

A segurança do sildenafil não foi estudada em doentes com doença hereditária conhecida de perturbações degenerativas da retina, tais como retinite pigmentosa (uma minoria destes doentes têm perturbações genéticas das fosfodiesterases da retina). Por esta razão, não se recomenda a utilização de sildenafil nestes doentes.

Ação vasodilatadora

Aquando da prescrição de sildenafil, o médico deverá avaliar cuidadosamente se determinadas condições do doente podem ser afetadas pelo efeito vasodilatador ligeiro a moderado do sildenafil, como por exemplo, no caso de doentes com hipotensão, depleção de fluidos, obstrução grave do fluxo ventricular esquerdo ou com disfunções autonómicas (ver secção 4.4).

Fatores de risco cardiovasculares

No período de pós-comercialização de sildenafil no tratamento da disfunção erétil masculina, foram reportados os seguintes acontecimentos cardiovasculares graves em associação temporal com a administração de sildenafil: enfarte do miocárdio, angina instável, morte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, acidente isquémico transitório, hipertensão e hipotensão. A maioria destes doentes apresentava fatores de risco cardiovasculares pré-existentes. Muitos dos acontecimentos foram descritos como tendo ocorrido durante ou pouco após a relação sexual, tendo alguns ocorrido pouco tempo após a utilização de sildenafil sem atividade sexual. Não é possível determinar se estes acontecimentos se relacionam diretamente com estes ou com outros fatores.

Priapismo

O sildenafil deve ser utilizado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Na experiência de pós-comercialização com sildenafil têm sido notificados casos de ereção prolongada e priapismo. No caso da ereção persistir por mais de 4 horas, o doente deve procurar assistência médica de imediato. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos e impotência permanente (ver secção 4.8).

Crises vaso-oclusivas em doentes com anemia drepanocitária

O sildenafil não deve ser utilizado em doentes com hipertensão pulmonar secundária a anemia drepanocitária. Num estudo clínico acontecimentos de crises vaso-oclusivas que necessitaram de hospitalização foram notificados com maior frequência em doentes a tomar Revatio do que em doentes a tomar placebo, conduzindo à terminação prematura deste estudo.

Acontecimentos visuais

Têm sido notificados espontaneamente casos de defeitos visuais relacionados com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5. Foram notificados, espontaneamente e num estudo observacional relacionado com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5, casos de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica, uma condição rara (ver secção 4.8). No caso de algum defeito visual inesperado, deve parar o tratamento imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo (ver secção 4.3).

Bloqueadores alfa

É aconselhada precaução quando sildenafil é administrado em doentes que se encontrem a tomar bloqueadores alfa, uma vez que a administração concomitante de sildenafil pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes suscetíveis (ver secção 4.5). Por forma a minimizar o potencial para desenvolver hipotensão postural, os doentes devem estar hemodinamicamente estáveis com a terapêutica com bloqueadores alfa antes de iniciarem o tratamento com sildenafil. O médico deve aconselhar o doente acerca do que deve fazer no caso de ocorrência de sintomas de hipotensão postural.

Distúrbios hemorrágicos

Estudos com plaquetas humanas indicam que o sildenafil potencia o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio *in vitro*. Não existe informação de segurança sobre a administração de sildenafil a doentes com disfunções hemorrágicas ou úlcera péptica ativa. Por este motivo, o sildenafil só deve ser administrado a estes doentes após cuidadosa avaliação do benefício/risco.

Antagonistas da vitamina K

Poderá existir um aumento do risco de hemorragias em doentes com hipertensão arterial pulmonar, quando a terapêutica com sildenafil é instituída a doentes que iniciaram previamente tratamento com um antagonista da vitamina K, especialmente no caso de doentes com hipertensão arterial pulmonar devido a doença do tecido conjuntivo.

Doença veno-oclusiva

Não há dados disponíveis sobre a utilização de sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar associada a doença pulmonar veno-oclusiva. Contudo, foram relatados casos de edema pulmonar potencialmente fatais, associados à administração de vasodilatadores (principalmente, prostaciclina) nestes doentes. Assim, na ocorrência de sinais de edema pulmonar quando o sildenafil é administrado a doentes com doença arterial pulmonar, deverá considerar-se a possibilidade de existir doença veno-oclusiva associada a esta patologia.

Utilização de sildenafil com bosentano

A eficácia do sildenafil em doentes em tratamento com bosentano não foi conclusivamente demonstrada (ver secções 4.5 e 5.1).

Utilização concomitante com outros inibidores da PDE5

A segurança e eficácia de sildenafil quando administrado concomitantemente com outros inibidores da PDE5, incluindo o Viagra, não foram estudadas em doentes com HAP e a sua utilização concomitante não é recomendada (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Exceto quando especificado de outra forma, foram realizados estudos de interação medicamentosa em adultos saudáveis do sexo masculino utilizando sildenafil oral. Estes resultados são relevantes para outras populações e vias de administração.

Efeitos de outros medicamentos sobre o sildenafil intravenoso

Previsões com base num modelo farmacocinético sugerem que as interações fármaco-fármaco com inibidores do CYP3A4 devem ser inferiores às observadas após administração de sildenafil oral. É esperada uma redução na magnitude das interações para sildenafil intravenoso, pois as interações para o sildenafil oral são, pelo menos em parte, devidas aos efeitos do metabolismo de primeira passagem.

Efeitos de outros medicamentos sobre o sildenafil oral

Estudos in vitro

O metabolismo do sildenafil é principalmente mediado pelas isoformas 3A4 (via principal) e 2C9 (via menor) do citocromo P450 (CYP). Assim, os inibidores destas isoenzimas podem reduzir a depuração do sildenafil e os indutores dessas mesmas isoenzimas podem aumentar a depuração do sildenafil. Para recomendações de dose, ver secções 4.2 e 4.3.

Estudos in vivo

A administração concomitante de sildenafil oral e epoprostenol intravenoso tem sido avaliada (ver secções 4.8 e 5.1).

A segurança e eficácia do sildenafil quando administrado concomitantemente com outros tratamentos para a hipertensão arterial pulmonar (por exemplo, ambrisentano, iloprost) não foram estudadas em ensaios clínicos controlados. Portanto, é recomendada precaução no caso de administração concomitante.

A eficácia e segurança de sildenafil quando administrado concomitantemente com outros inibidores da PDE5, não foram estudadas em doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.4).

A análise dos dados de farmacocinética da população dos ensaios clínicos na hipertensão arterial pulmonar mostrou uma redução na depuração de sildenafil e/ou um aumento na biodisponibilidade oral quando administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 e com a combinação de substratos do CYP3A4 e bloqueadores beta. Estes foram os únicos fatores com um impacto estatisticamente significativo na farmacocinética do sildenafil oral em doentes com hipertensão arterial pulmonar. A exposição ao sildenafil em doentes sob terapêutica com substratos do CYP3A4 e substratos do CYP3A4 associados a bloqueadores beta, foi 43% e 66% mais elevada, respetivamente, comparativamente aos doentes que não estavam sob terapêutica com fármacos destas classes. A exposição a uma dose oral de 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia, foi 5 vezes mais elevada em comparação com a exposição a uma dose oral de 20 mg, três vezes ao dia. Este intervalo de concentração cobre o aumento da exposição ao sildenafil, observado em estudos de interação especificamente desenhados, realizados com inibidores do CYP3A4 (exceto com os inibidores mais potentes do CYP3A4, por ex., cetoconazol, itraconazol, ritonavir).

Os indutores do CYP3A4 parecem exercer um impacto substancial sobre a farmacocinética oral do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, o qual foi confirmado no estudo de interação *in vivo* com o indutor do CYP3A4, bosentano.

A administração concomitante de 125 mg de bosentano (um indutor moderado do CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19) duas vezes ao dia, com 80 mg de sildenafil oral três vezes ao dia (no estado estacionário) durante 6 dias em voluntários saudáveis resultou numa redução de 63% na AUC do sildenafil. Uma análise farmacocinética populacional dos dados de sildenafil em doentes adultos com HAP em ensaios clínicos, incluindo um estudo de 12 semanas para avaliar a eficácia e segurança do sildenafil oral 20 mg, três vezes ao dia, quando adicionado a uma dose estável de bosentano (62,5 mg – 125 mg, duas vezes ao dia), indicou uma diminuição da exposição ao sildenafil com

coadministração de bosentano, semelhante à observada em voluntários saudáveis (ver secções 4.4 e 5.1).

A eficácia do sildenafil deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes sob terapêutica concomitante com indutores potentes do CYP3A4, tais como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hipericão e rifampicina.

A coadministração de ritonavir, um inibidor da protease do VIH, que é um inibidor muito potente do citocromo P450, no estado estacionário (500 mg, duas vezes ao dia), com sildenafil oral (100 mg em toma única) resultou num aumento de 300% (4 vezes) na C_{max} do sildenafil e num aumento de 1000% (11 vezes) na AUC plasmática do sildenafil. Às 24 horas, os níveis plasmáticos do sildenafil ainda se aproximavam dos 200 ng/ml, comparados com cerca de 5 ng/ml quando se administrou sildenafil isoladamente. Esta observação é consistente com os acentuados efeitos do ritonavir sobre uma ampla gama de substratos do citocromo P450. Com base nestes resultados farmacocinéticos, a administração concomitante de sildenafil e ritonavir está contraindicada em doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

A coadministração de saquinavir, inibidor da protease do VIH e inibidor do CYP3A4, no estado estacionário (1200 mg, três vezes ao dia), com sildenafil oral (100 mg em dose única), resultou num aumento de 140% na C_{max} e de 210% na AUC do sildenafil. O sildenafil não exerceu qualquer efeito sobre a farmacocinética do saquinavir. Para recomendações de dose, ver secção 4.2.

Aquando da administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil oral com eritromicina, um inibidor moderado do CYP3A4, no estado estacionário (500 mg, duas vezes ao dia durante 5 dias), houve um aumento de 182% na exposição sistémica ao sildenafil (AUC). Para recomendações de dose, ver secção 4.2. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, não se evidenciou qualquer efeito da azitromicina (500 mg diariamente durante três dias) na AUC, C_{max} , t_{max} , constante da taxa de eliminação, ou na semivida subsequente do sildenafil oral ou do seu principal metabolito circulante. Não é necessário ajuste de dose. A cimetidina (800 mg), um inibidor do citocromo P450 e um inibidor não-específico do CYP3A4, causou um aumento de 56% nas concentrações plasmáticas de sildenafil quando coadministrada com sildenafil oral (50 mg) em voluntários saudáveis. Não é necessário ajuste de dose.

É expectável que inibidores mais potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol e o itraconazol, tenham efeitos semelhantes aos observados com o ritonavir (ver secção 4.3). Espera-se que inibidores do CYP3A4, como a claritromicina, telitromicina e nefazodona, tenham um efeito cuja magnitude se situe entre o efeito do ritonavir e o efeito dos inibidores do CYP3A4 como o saquinavir ou eritromicina, assumindo-se um aumento de 7 vezes da exposição sistémica. Assim, recomendam-se ajustes de dose quando se administram concomitantemente inibidores do CYP3A4 (ver secção 4.2).

A análise dos dados de farmacocinética da população de doentes com hipertensão arterial pulmonar medicados com sildenafil oral sugere que a administração concomitante de bloqueadores beta com substratos do CYP3A4 pode resultar num aumento adicional da exposição ao sildenafil, comparativamente com a administração isolada de substratos do CYP3A4.

O sumo de toranja é um inibidor fraco do CYP3A4 do metabolismo da parede intestinal e poderá originar ligeiros aumentos nos níveis plasmáticos de sildenafil oral. Não é necessário ajuste de dose, mas não se recomenda a utilização concomitante de sildenafil e sumo de toranja.

Doses únicas de antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) não afetaram a biodisponibilidade oral do sildenafil.

A coadministração de contraceptivos orais (30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel) não afetou a farmacocinética oral do sildenafil.

O nicorandil é um composto híbrido atuando como um ativador dos canais de potássio e um nitrato. Devido ao seu componente nitrato, este fármaco tem o potencial de gerar interações graves com o sildenafil (ver secção 4.3).

Efeitos do sildenafil oral sobre outros medicamentos

Estudos in vitro

O sildenafil é um fraco inibidor das isoformas do citocromo P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ($CI_{50} > 150 \mu M$).

Não existem dados relativos à interação do sildenafil com os inibidores não-específicos das fosfodiesterases, tais como, a teofilina ou o dipiridamol.

Estudos in vivo

Não foram evidenciadas interações significativas quando o sildenafil oral (50 mg) foi coadministrado com a tolbutamida (250 mg) ou varfarina (40 mg), ambas metabolizadas pelo CYP2C9.

O sildenafil oral não apresentou efeitos significativos sobre a exposição plasmática à atorvastatina (a AUC aumentou 11%), sugerindo que o sildenafil não tem um efeito clinicamente relevante sobre o CYP3A4.

Não se observaram interações entre o sildenafil (100 mg em toma única oral) e o acenocumarol.

O sildenafil oral (50 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia provocado pelo ácido acetilsalicílico (150 mg).

O sildenafil oral (50 mg) não potenciou o efeito hipotensor do álcool em voluntários saudáveis com uma média de alcoolemia máxima de 80 mg/dl.

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, o sildenafil oral no estado estacionário (80 mg, três vezes ao dia) originou aumentos de 50% na AUC do bosentano (125 mg, duas vezes ao dia). Uma análise farmacocinética populacional dos dados de um estudo de doentes adultos com HAP em tratamento base com bosentano (62,5 mg - 125 mg, duas vezes ao dia) indicou um aumento (20% ($IC_{95\%}$: 9,8 – 30,8)) da AUC do bosentano, quando administrado concomitantemente com sildenafil no estado estacionário (20 mg, três vezes ao dia), de menor dimensão do que o observado em voluntários saudáveis quando administrado concomitantemente com 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia (ver secções 4.4 e 5.1).

Num estudo de interação específica, em que o sildenafil oral (100 mg) foi coadministrado com amlodipina em doentes hipertensos, verificou-se uma redução adicional da pressão arterial sistólica em supino de 8 mmHg. A redução adicional correspondente da pressão arterial diastólica em supino foi de 7 mmHg. Estas reduções adicionais da pressão arterial foram de uma magnitude semelhante à verificada quando o sildenafil foi administrado isoladamente a voluntários saudáveis.

Em três estudos de interação específica entre fármacos, a doxazosina (4 mg e 8 mg), um bloqueador alfa, e o sildenafil oral (25 mg, 50 mg ou 100 mg), foram administrados simultaneamente a doentes com hiperplasia benigna da próstata (HBP), estabilizados com a terapêutica de doxazosina. Nestes estudos, foi observada uma redução adicional média na pressão arterial sistólica e diastólica, em supino, de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, respetivamente, e uma redução adicional média na pressão arterial, em pé, de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, respetivamente. Quando o sildenafil e a doxazosina foram administrados simultaneamente a doentes estabilizados com a terapêutica de doxazosina, ocorreram relatos pouco frequentes de doentes que sofreram hipotensão postural sintomática. Estes relatos incluíram tonturas e aturdimento, mas não síncope. A administração concomitante de sildenafil a doentes em tratamento com bloqueadores alfa pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes suscetíveis (ver secção 4.4).

O sildenafil (100 mg em toma única oral) não afetou a farmacocinética de estado estacionário do inibidor da protease do VIH, saquinavir, um substrato/inibidor do CYP3A4.

Em conformidade com os efeitos conhecidos sobre a via do óxido nítrico/GMPc (ver secção 5.1), foi demonstrado que o sildenafil potencia o efeito hipotensor dos nitratos, pelo que a sua coadministração com dadores de óxido nítrico ou quaisquer formas de nitratos está contraindicada (ver secção 4.3).

Riociguat: Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da PDE5 e riociguat. Em estudos clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da PDE5, incluindo o sildenafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

O sildenafil oral não teve um impacto clinicamente significativo nos níveis plasmáticos de contraceptivos orais (30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel).

A adição de uma dose única de sildenafil a sacubitril/valsartan no estado estacionário em doentes com hipertensão foi associada a uma redução significativamente superior da tensão arterial comparativamente à administração de sacubitril/valsartan isoladamente. Por conseguinte, deve proceder-se com precaução quando sildenafil é iniciado em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil e contraceção em homens e mulheres

Devido à falta de dados sobre os efeitos de Revatio em mulheres grávidas, não se recomenda a utilização de Revatio em mulheres em idade fértil a menos que utilizem métodos contraceptivos adequados.

Gravidez

Não existem dados da utilização de sildenafil em mulheres grávidas. Estudos em animais não evidenciaram efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez e no desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais revelaram toxicidade relacionada com o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Devido à ausência de dados, o Revatio não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto quando estritamente necessário.

Amamentação

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres a amamentar. Os dados de uma mulher a amamentar indicam que o sildenafil e o seu metabolito ativo, o N-desmetilsildenafil, são excretados no leite materno em níveis muito baixos. Não existem dados clínicos disponíveis sobre acontecimentos adversos em lactentes, mas não será de esperar que as quantidades ingeridas causem quaisquer efeitos adversos. Os médicos prescritores devem avaliar cuidadosamente a necessidade clínica da mãe tomar sildenafil e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente a ser amamentado.

Fertilidade

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos com base em estudos convencionais de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Revatio tem efeitos moderados na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Atendendo a que foram descritas tonturas e perturbações da visão em ensaios clínicos efetuados com sildenafil, os doentes devem ter conhecimento do modo como Revatio os poderá afetar antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas resultantes da utilização de Revatio intravenoso são semelhantes aos associados ao Revatio oral. Uma vez que existem dados limitados sobre a utilização de Revatio intravenoso e como os modelos farmacocinéticos predizem que as formulações 20 mg oral e 10 mg intravenosa produzem exposições plasmáticas semelhantes, a informação de segurança de Revatio intravenoso é suportada pela de Revatio oral.

Administração intravenosa

Prevê-se que uma dose de 10 mg de Revatio solução injetável proporcione uma exposição total de sildenafil livre, do seu metabolito N-desmetil e dos seus efeitos farmacológicos combinados, comparável à da dose oral de 20 mg.

O estudo A1481262 foi um estudo aberto, num único centro, com dose única para avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de uma dose única intravenosa de sildenafil (10 mg) administrado numa injeção em bólus em doentes com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) que estavam estáveis e a receber 20 mg Revatio oral três vezes ao dia.

Um total de 10 indivíduos com HAP recrutados e que completaram o estudo. Ao longo do tempo, a média de alterações posturais na pressão arterial sistólica e diastólica foram pequenas (< 10 mmHg) e estas voltaram à linha de base após 2 horas. Não foram associados a estas alterações sintomas de hipotensão. A média de alterações na frequência cardíaca foi considerada clinicamente insignificante. Dois indivíduos sofreram um total de 3 reações adversas (rubor, flatulência e afrontamento). Houve uma reação adversa grave num indivíduo com cardiomiopatia isquémica grave que sofreu fibrilhação ventricular e morte, 6 dias após o estudo. Foi considerado não estar relacionado com o fármaco em estudo.

Administração oral

No ensaio principal controlado com placebo de Revatio na hipertensão arterial pulmonar, um total de 207 doentes foi aleatorizado e tratado com doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID de Revatio oral e 70 doentes foram aleatorizados para o placebo. A duração do tratamento foi de 12 semanas. A frequência global de interrupção em doentes tratados com doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID de sildenafil foi de 2,9%, 3,0% e 8,5%, respetivamente, comparativamente a 2,9% do placebo. Dos 277 indivíduos tratados no estudo piloto, 259 entraram no estudo de extensão de longa duração. Foram administradas doses até 80 mg, três vezes ao dia, (4 vezes a dose recomendada de 20 mg, três vezes ao dia) e após 3 anos 87% dos 183 doentes em tratamento no estudo estavam a receber 80 mg TID de Revatio.

Num ensaio controlado com placebo de Revatio como adjuvante do epoprostenol intravenoso na hipertensão arterial pulmonar, um total de 134 doentes foram tratados com Revatio oral (numa titulação fixa de 20 mg, para 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia, conforme tolerado) e epoprostenol, e 131 doentes foram tratados com placebo e epoprostenol. A duração do tratamento foi de 16 semanas. A frequência global de interrupção em doentes tratados com sildenafil/epoprostenol devido a acontecimentos adversos foi de 5,2% em comparação com 10,7% nos doentes tratados com placebo/epoprostenol. As novas reações adversas notificadas e que ocorreram com maior frequência no grupo sildenafil/epoprostenol foram hiperemia ocular, visão desfocada, congestão nasal, suores noturnos, dor lombar e xerostomia. As reações adversas conhecidas cefaleias, rubor, dores nos membros e edema ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com sildenafil/epoprostenol em comparação com os doentes tratados com epoprostenol/placebo. Dos doentes que completaram o estudo inicial, 242 entraram no estudo de extensão de longa duração. Foram administradas doses até 80 mg TID e após 3 anos 68% dos 133 doentes em tratamento no estudo estavam a receber 80 mg TID de Revatio.

Nos dois ensaios controlados com placebo de Revatio oral os acontecimentos adversos foram, geralmente, ligeiros a moderados. As reações adversas mais frequentemente notificadas (maior ou igual a 10%) com Revatio, comparativamente com o placebo, consistiram em cefaleias, rubor, dispepsia, diarreia e dor nas extremidades.

Num estudo para avaliar os efeitos de diferentes níveis de dose de sildenafil, os dados da segurança para 20 mg de sildenafil TID (dose recomendada) e para 80 mg de sildenafil TID (4 vezes a dose recomendada) foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido do sildenafil em estudos anteriores de HAP em adultos.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas que ocorreram em > 1 % dos doentes tratados com Revatio e que foram mais frequentes (diferença >1%) no estudo piloto e nos dados combinados dos estudos controlados com placebo de Revatio na hipertensão arterial pulmonar, com doses orais de 20, 40 ou 80 mg TID, estão listadas abaixo, na Tabela 1, por sistema de órgãos e frequência (muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As notificações de experiência pós-comercialização estão inseridas em *itálico*.

Tabela 1: Reações adversas de estudos de sildenafil controlados com placebo na HAP e da experiência pós-comercialização em adultos

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (V.14.0)	Reação adversa
Infeções e infestações	
Frequentes	celulite, influenza, bronquite, sinusite, rinite, gastroenterite
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	retenção de fluidos
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	insónia, ansiedade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	cefaleias
Frequentes	enxaqueca, tremor, parestesia, sensação de queimadura, hipoestesia
Afeções oculares	
Frequentes	hemorragia na retina, compromisso visual, visão desfocada, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritação ocular, hiperemia ocular
Pouco frequentes	redução da acuidade visual, diplopia, sensação anormal no olho
Desconhecido	<i>neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIA-NA)*, oclusão vascular da retina*, defeito do campo visual*</i>
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	vertigens
Desconhecido	<i>perda de audição repentina</i>
Vasculopatias	
Muito frequentes	rubor
Desconhecido	<i>hipotensão</i>

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (V.14.0)	Reação adversa
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Frequentes	epistaxis, tosse, congestão nasal
Doenças gastrointestinais Muito frequentes Frequentes	diarreia, dispepsia gastrite, doença de refluxo gastroesofágico, hemorroidas, distensão abdominal, xerostomia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes Desconhecido	alopecia, eritema, suores noturnos <i>erupção cutânea</i>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito frequentes Frequentes	dor nas extremidades mialgia, dor lombar
Doenças renais e urinárias Pouco frequentes	hematúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama Pouco frequentes Desconhecido	hemorragia do pênis, hematospermia, ginecomastia <i>priapismo, ereção aumentada</i>
Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes	pirexia

*Estes acontecimentos/reações adversas foram notificados em doentes a tomar sildenafil para o tratamento da disfunção erétil masculina (MED).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em estudos realizados em voluntários com doses únicas orais até 800 mg, as reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas, no entanto, as taxas de incidência e gravidade foram superiores. Com doses orais únicas de 200 mg, a incidência de reações adversas (cefaleias, rubor, tonturas, dispepsia, congestão nasal e perturbações da visão) foi superior.

Em caso de sobredosagem, deverão ser adotadas as medidas de suporte habituais, conforme necessário. É improvável que a diálise renal acelere a depuração, visto que o sildenafil se liga fortemente às proteínas plasmáticas e não é eliminado na urina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urologia, Fármacos utilizados na disfunção erétil, Código ATC: G04BE03

Mecanismo de ação

O sildenafil é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica da guanosina monofosfato cíclica (GMPc), a enzima responsável pela degradação do GMPc. Para além da presença desta enzima nos corpos cavernosos do pênis, a PDE5 existe também na vasculatura pulmonar. O

sildenafil, portanto, aumenta o GMPc nas células do músculo liso dos vasos pulmonares, resultando no seu relaxamento. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, este efeito pode conduzir à vasodilatação seletiva do leito vascular pulmonar, e num menor grau, a uma vasodilatação na circulação sistémica.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que o sildenafil é seletivo para a PDE5. O seu efeito é mais potente sobre a PDE5 do que sobre as outras fosfodiesterases conhecidas. Exibe uma seletividade 10 vezes superior comparativamente à PDE6, a qual está envolvida na via de fototransdução na retina. Verifica-se uma seletividade 80 vezes superior *versus* a PDE1, e mais de 700 vezes superior frente à PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. Em particular, o sildenafil tem uma seletividade mais de 4000 vezes superior para a PDE5 do que para a PDE3, a isoforma da fosfodiesterase específica do AMPc envolvida no controlo da contratilidade cardíaca.

O sildenafil produz diminuições ligeiras e transitórias na pressão arterial sistémica, as quais, na maioria dos casos, não se traduzem em efeitos clínicos. Após a administração oral crónica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão sistémica, a variação média relativamente aos valores basais na pressão arterial sistólica e diastólica foi uma descida de 9,4 mmHg e 9,1 mmHg, respetivamente. Após a administração oral crónica de 80 mg, três vezes ao dia, a doentes com hipertensão arterial pulmonar, observou-se uma redução inferior na pressão sanguínea (redução de 2 mmHg nas pressões sistólica e diastólica). Não se observaram reduções na pressão sistólica ou diastólica aquando da administração da dose oral recomendada de 20 mg, três vezes ao dia.

Doses orais únicas até 100 mg de sildenafil em voluntários saudáveis não produziram efeitos clinicamente relevantes no ECG. Após a administração crónica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão arterial pulmonar, não foram relatados efeitos clinicamente relevantes no ECG.

Num estudo dos efeitos hemodinâmicos de uma dose oral única de 100 mg de sildenafil, em 14 doentes com doença coronária (DC) grave (> 70% de estenose de, pelo menos, uma artéria coronária), a pressão arterial sistólica e diastólica média, em repouso, decresceu 7% e 6%, respetivamente, face aos valores basais. A pressão sistólica pulmonar média decresceu 9%. O sildenafil não demonstrou qualquer efeito no débito cardíaco, e não prejudicou o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias estenosadas.

Em alguns indivíduos foram detetadas diferenças ligeiras e transitórias na distinção das cores (azul/verde), utilizando o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100, uma hora após a administração de uma dose de 100 mg, sem efeitos evidentes 2 horas após a administração. O mecanismo postulado para esta alteração na distinção das cores está relacionado com a inibição da PDE6, que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. O sildenafil carece de efeitos sobre a acuidade visual ou sensibilidade ao contraste. Num pequeno estudo controlado com placebo em doentes com degeneração macular precoce documentada (n=9), relacionada com a idade, o sildenafil (dose única, 100 mg) demonstrou não produzir alterações significativas nos testes visuais realizados (acuidade visual, grelha de Amsler, luz simulada de trânsito na distinção das cores, perímetro de Humphrey e *stress* à luz).

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia do sildenafil intravenoso em doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Prevê-se que uma dose de 10 mg de Revatio solução injetável proporcione uma exposição total de sildenafil livre, do seu metabolito N-desmetil e dos seus efeitos farmacológicos combinados, comparável à da dose oral de 20 mg. Esta informação é baseada apenas em dados farmacocinéticos (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas). Não foram documentadas as consequências da subsequente exposição diminuta ao metabolito ativo N-desmetil observadas após a administração intravenosa repetida de Revatio. Não foram realizados estudos clínicos que demonstrem que estas formulações têm eficácia comparável.

O estudo A1481262 foi um estudo aberto, num único centro, com dose única para avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de uma dose única intravenosa de sildenafil (10 mg) administrado numa injeção em bólus em doentes com hipertensão arterial pulmonar que estavam estáveis e a receber Revatio oral 20 mg três vezes ao dia.

Um total de 10 indivíduos com HAP recrutados e que completaram o estudo. Oito indivíduos estavam a tomar bosentano e um indivíduo estava a tomar treprostínil para além de bosentano e Revatio. Após dosagem, a pressão arterial e a frequência cardíaca sentado e em pé foram registadas a 30, 60, 120, 180, 360 minutos após administração. A média das alterações da pressão arterial sentado, desde a linha de base, foi maior ao fim de 1 hora, -9,1 mmHg (SD $\pm$ 12,5) e -3,0 mmHg (SD $\pm$ 4,9) para pressão arterial sistólica e diastólica respetivamente. Ao longo do tempo, a média das alterações posturais na pressão arterial sistólica e diastólica eram pequenas (< 10 mmHg) e retornaram à linha de base após 2 horas.

Eficácia do sildenafil oral em doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 278 doentes com HAP primária, HAP associada a doença do tecido conjuntivo e HAP após reparação cirúrgica de lesões cardíacas congénitas. Os doentes foram aleatorizados em quatro grupos de tratamento: placebo, sildenafil a 20 mg, sildenafil a 40 mg ou sildenafil a 80 mg, administrados três vezes ao dia. Dos 278 doentes aleatorizados, 277 receberam, pelo menos, uma dose do fármaco em estudo. A população do estudo era constituída por 68 (25%) homens e 209 (75%) mulheres com uma média etária de 49 anos (intervalo: 18 - 81 anos) e uma distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos, no início do estudo, entre 100 e 450 metros inclusive (média: 344 metros). A 175 doentes (63%) foi-lhes diagnosticada HAP primária, a 84 doentes (30%) foi-lhes diagnosticada HAP associada a doença do tecido conjuntivo e a 18 doentes (7%) foi-lhes diagnosticada HAP após a reparação cirúrgica de lesões cardíacas congénitas. A maioria dos doentes estava incluída nas classes funcionais da OMS, II (107/277, 39%) ou III (160/277, 58%) com distâncias basais médias no teste de marcha de 6 minutos de 378 m e 326 m, respetivamente; poucos doentes pertenciam à classe I (1/277; 0,4%) ou IV (9/277; 3%) no início do estudo. Os doentes com uma fração de ejeção ventricular esquerda $< 45\%$ ou uma fração de encurtamento do ventrículo esquerdo $< 0,2$ não foram estudados.

O sildenafil (ou placebo) foi adicionado ao tratamento de base dos doentes, que podia ter incluído uma combinação de anticoagulantes, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos ou oxigénio. A utilização de prostaciclina, de análogos da prostaciclina e de antagonistas dos recetores da endotelina não era autorizada como terapêutica adicional, nem o uso de suplementos de arginina. Não foram incluídos no estudo os doentes cujo tratamento prévio com bosentano não fora eficaz.

O parâmetro de eficácia primário residiu na variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 12, relativamente ao valor basal. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da distância no teste de marcha de 6 minutos nos 3 grupos com doses de sildenafil, comparativamente ao placebo. Após ponderação ao placebo, os aumentos da distância da marcha foram de 45 metros ($p < 0,0001$), 46 metros ($p < 0,0001$) e 50 metros ($p < 0,0001$) para os grupos de sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. Não houve uma diferença significativa de efeito entre as várias doses de sildenafil. Para os doentes com um valor basal do teste de marcha de 6 minutos < 325 m, foi observada uma melhoria na eficácia com doses mais elevadas (melhorias de 58 metros, 65 metros e 87 metros, após ponderação ao placebo, para doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente).

Quando analisado segundo as classes funcionais da OMS, observou-se um aumento estatisticamente significativo no teste de marcha de 6 minutos, no grupo de dose 20 mg. Para as classes II e III, foram observados, por comparação ao placebo, aumentos de 49 metros ($p=0,0007$) e 45 metros ($p=0,0031$) respetivamente.

A melhoria verificada no teste de marcha de 6 minutos foi aparente após 4 semanas de tratamento, tendo o efeito persistido nas semanas 8 e 12. De um modo geral, os resultados foram consistentes nos subgrupos de acordo com o valor basal da distância de marcha, etiologia da doença (HAP primária e associada a doença do tecido conjuntivo), classe funcional da OMS, género, etnia, localização, média da PAP e IRVP.

Os doentes em todas as doses de sildenafil obtiveram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial pulmonar média (PAPm) e resistência vascular pulmonar (RVP), comparativamente aos doentes em placebo. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento com PAPm foram de -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) e -5,1 mmHg ($p<0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento com RVP foram -178 dine.seg/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dine.seg/cm⁵ ($p=0,0017$) e -320 dine.seg/cm⁵ ($p<0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. A percentagem de redução na RVP (11,2%, 12,9% e 23,3%) às 12 semanas de tratamento com 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, de sildenafil, foi proporcionalmente superior à redução da resistência vascular sistémica (RVS) (7,2%, 5,9% e 14,4%). O efeito do sildenafil na mortalidade não é conhecido.

Uma percentagem superior de doentes em cada uma das doses de sildenafil (isto é, 28%, 36% e 42% dos indivíduos que receberam doses de sildenafil de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente) apresentou uma melhoria de pelo menos uma classe funcional da OMS à semana 12, comparativamente ao placebo (7%). As respetivas razões de probabilidades foram de 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) e 5,75 ($p < 0,0001$).

Dados de sobrevivência a longo prazo em doentes sem tratamento prévio

Os doentes inseridos no estudo principal de via oral foram elegíveis para um estudo aberto de longa duração para extensão da indicação. Ao terceiro ano 87% dos doentes estavam a receber uma dose de 80 mg TID. No estudo principal, um total de 207 doentes foi tratado com Revatio, tendo sido avaliado o *status* da sobrevivência a longo prazo, por um mínimo de 3 anos. Nesta população, as estimativas Kaplan-Meier para a sobrevivência em 1, 2 ou 3 anos foi 96%, 91% e 82% respetivamente. A sobrevivência em doentes da classe funcional II da OMS o valor basal para 1, 2 ou 3 anos foi 99%, 91% e 84% respetivamente e para doentes da classe funcional III da OMS o valor basal foi 94%, 90% e 81% respetivamente.

Eficácia do sildenafil oral em doentes adultos com HAP (quando usado em associação com epoprostenol)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 267 doentes que estavam estabilizados com epoprostenol intravenoso. O grupo de doentes com HAP incluiu doentes com HAP primária (212/267, 79%) e doentes com HAP associada a doença do tecido conjuntivo (55/267, 21%). A maioria dos doentes estava incluída nas classes funcionais da OMS, II (68/277, 26%) ou III (175/267, 66%); poucos doentes pertenciam à classe I (3/267, 1%) ou IV (16/267, 6%) no início do estudo; para alguns doentes (5/267, 2%), a classe funcional da OMS era desconhecida. Os doentes foram aleatorizados para placebo ou sildenafil (numa titulação fixa de 20 mg, para 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia, conforme tolerado) quando usados em associação com epoprostenol intravenoso.

O parâmetro primário de eficácia residiu na variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 16, relativamente ao valor basal. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da distância no teste de marcha de 6 minutos com sildenafil, comparativamente ao placebo. Após ponderação ao placebo, observou-se um aumento da distância da marcha de 26 metros para o sildenafil (IC 95%: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Nos doentes com a distância basal no teste de marcha ≥ 325 metros, observou-se um aumento da distância da marcha de 38,4 metros para o sildenafil; em doentes com a distância basal no teste de marcha < 325 metros, observou-se um aumento da distância da marcha de 2,3 metros para o placebo. Nos doentes com HAP primária, observou-se um aumento da distância da marcha de 31,1 metros para o sildenafil em comparação com o aumento de 7,7 metros nos doentes com HAP associada a doença do tecido conjuntivo. A diferença entre os resultados dos diferentes subgrupos de aleatorização poderá ser atribuída ao acaso atendendo à dimensão limitada da amostra.

Os doentes em sildenafil obtiveram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial pulmonar média, comparativamente aos doentes em placebo. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento traduziram-se em -3,9 mmHg para o sildenafil (IC 95%: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). O tempo para a deterioração clínica foi um parâmetro de avaliação secundário, definido como o tempo desde a aleatorização à primeira ocorrência de um acontecimento de deterioração clínica (morte,

transplante pulmonar, início da terapêutica com bosentano, ou deterioração clínica com necessidade de alteração da terapêutica com epoprostenol). O tratamento com sildenafil atrasou significativamente o tempo de agravamento clínico da HAP comparativamente com o placebo ($p = 0,0074$). 23 indivíduos apresentaram acontecimentos de deterioração clínica no grupo placebo (17,6%) comparativamente com 8 indivíduos no grupo do sildenafil (6,0%).

Dados de sobrevivência a longo prazo do estudo de base do epoprostenol

Os doentes incluídos no estudo de terapêutica *add-on* do epoprostenol foram elegíveis para um estudo aberto de longa duração para extensão da indicação. Ao terceiro ano 68% dos doentes estavam a receber uma dose de 80 mg TID. Foram tratados um total de 134 doentes com Revatio no estudo inicial, e o seu estado de sobrevivência a longo prazo foi avaliado por um período mínimo de 3 anos. Nessa população, as estimativas Kaplan-Meier para a sobrevivência em 1, 2 ou 3 anos foi de 92%, 81% e 74%, respetivamente.

Eficácia e segurança em doentes adultos com HAP (quando utilizado em combinação com bosentano)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 103 indivíduos com HAP (Classe funcional II e III da OMS) que estavam a ser tratados com bosentano há pelo menos três meses. Os doentes com HAP incluíam os que tinham HAP primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo ou sildenafil (20 mg, três vezes ao dia) em combinação com bosentano (62,5-125 mg, duas vezes ao dia). O parâmetro de eficácia primário foi a variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 12, relativamente ao valor basal. Os resultados indicam que não há uma diferença significativa na variação média em relação aos valores basais do teste de marcha de 6 minutos observada entre o sildenafil 20 mg e o placebo (13,62 m (IC 95%: -9,41 a 44,41) e 14,08 m (IC 95%: -1,78 a 29,95), respetivamente).

Foram observadas diferenças no teste de marcha de 6 minutos entre os doentes com HAP primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. No caso dos indivíduos com HAP primária (67 indivíduos), a variação média em relação aos valores basais foi de 26,39 m (IC 95%: 10,70 a 42,08) e 11,84 m (IC 95%: -8,83 a 32,52) para os grupos do sildenafil e do placebo, respetivamente. Contudo, no caso dos indivíduos com HAP associada a doença do tecido conjuntivo (36 indivíduos), a variação média em relação ao valor basal foi de -18,32 m (IC 95%: -65,66 e 29,02) e 17,50 m (IC 95%: -9,41 a 44,41) para os grupos do sildenafil e do placebo, respetivamente.

Em geral, os acontecimentos adversos foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (sildenafil mais bosentano vs. bosentano administrado isoladamente) e consistentes com o perfil de segurança conhecido do sildenafil quando utilizado em monoterapia (ver secções 4.4 e 4.5).

Efeitos na mortalidade em adultos com HAP

Foi realizado um estudo para investigar os efeitos de diferentes níveis de dose de sildenafil na mortalidade em adultos com HAP após a observação de um risco superior de mortalidade em doentes pediátricos a tomar uma dose elevada de sildenafil TID, com base no peso corporal, comparativamente a doentes a tomar uma dose mais baixa na extensão de longa duração do ensaio clínico pediátrico.

Tratou-se de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos em 385 adultos com HAP. Os doentes foram atribuídos aleatoriamente segundo um rácio 1:1:1 para um de três grupos de dose (5 mg TID (4 vezes inferior à dose recomendada), 20 mg TID (dose recomendada) e 80 mg TID (4 vezes a dose recomendada)). No total, a maioria dos participantes nunca tinha recebido tratamento para a HAP (83,4%). Para a maioria dos participantes, a etiologia da HAP era idiopática (71,7%). A classe funcional da OMS mais frequente era a Classe III (57,7% dos participantes). Todos os três grupos de tratamento estavam bem equilibrados em termos dos dados demográficos basais de história do estrato do tratamento da HAP e de etiologia da HAP, bem como das categorias de classe funcional da OMS.

As taxas de mortalidade foram 26,4% ($n = 34$) para a dose de 5 mg TID, 19,5% ($n = 25$) para a dose de 20 mg TID e 14,8% ($n = 19$) para a dose de 80 mg TID.

População pediátrica

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Foi realizado um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com dois braços, de grupos paralelos, controlado por placebo em 59 recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) ou insuficiência respiratória hipóxica (IRH) e em risco de HPPRN com um índice de oxigenação (IO) > 15 e < 60. O parâmetro de avaliação primário foi avaliar a eficácia e a segurança de sildenafil IV quando adicionado a óxido nítrico inalado (NOi) comparativamente a NOi isolado.

Os parâmetros de avaliação coprimários foram a taxa de falha do tratamento, definido como a necessidade de tratamento adicional direcionado para a HPPRN, necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou morte durante o estudo; e o tempo em tratamento com NOi após o início do medicamento IV do estudo nos doentes sem falha do tratamento. A diferença entre as taxas de falha do tratamento não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento (27,6% e 20,0% no grupo de NOi + sildenafil IV e no grupo de NOi + placebo, respetivamente). Nos doentes sem falha do tratamento, o tempo médio em tratamento com NOi após o início do medicamento IV do estudo foi igual, aproximadamente 4,1 dias, para os dois grupos de tratamento.

Foram notificados acontecimentos adversos emergentes do tratamento e acontecimentos adversos graves em 22 (75,9%) e 7 (24,1%) participantes no grupo de tratamento com NOi + sildenafil IV, respetivamente, e em 19 (63,3%) e 2 (6,7%) participantes no grupo de tratamento com NOi + placebo, respetivamente. Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento notificados com mais frequência foram hipotensão (8 [27,6%] participantes), hipocaliemia (7 [24,1%] participantes), anemia e síndrome de abstinência medicamentosa (4 [13,8%] participantes cada) e bradicardia (3 [10,3%] participantes) no grupo de tratamento com NOi + sildenafil IV e pneumotórax (4 [13,3%] participantes), anemia, edema, hiperbilirrubinemia, aumento da proteína-C reativa e hipotensão (3 [10,0%] participantes cada) no grupo de tratamento com NOi + placebo (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral absoluta média para o sildenafil é 41% (entre 25-63%). No estudo A1481262 a C_{max} , CL e AUC (0-8) foram de 248 ng/ml, 30,3 L/h e 330 ng h/ml, respetivamente. A C_{max} e AUC (0-8) do metabolito N-desmetil foram 30,8 ng/ml e 147 ng h/ml, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição médio no estado estacionário (V_{ss}) para o sildenafil é de 105 l, o que é demonstrativo da sua distribuição nos tecidos. Após doses orais de 20 mg em três tomas diárias, a média da concentração plasmática total máxima do sildenafil no estado estacionário aproxima-se de 113 ng/ml. O sildenafil e o seu principal metabolito em circulação, o N-desmetil, apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação às proteínas é independente das concentrações totais do fármaco.

Biotransformação

O sildenafil é depurado predominantemente pelas isoenzimas microsossomais hepáticas CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via menor). O principal metabolito em circulação resulta da N-desmetilação do sildenafil. Este metabolito tem um perfil de seletividade para a fosfodiesterase semelhante ao do sildenafil e uma potência *in vitro* para a PDE5 de aproximadamente 50% da observada com o fármaco inicial. O metabolito N-desmetil é metabolizado posteriormente, tendo uma semivida terminal de aproximadamente 4 h. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, a concentração plasmática do metabolito N-desmetil corresponde, aproximadamente, a 72% da concentração do sildenafil após a administração oral de 20 mg, três vezes ao dia (traduzindo-se numa contribuição de 36% para os efeitos farmacológicos do sildenafil). Desconhece-se o efeito subsequente na eficácia. Em voluntários saudáveis, os níveis plasmáticos do metabolito N-desmetil após administração intravenosa são significativamente inferiores aos observados após administração oral. No estado estacionário as

concentrações plasmáticas do metabolito N-desmetil são aproximadamente 16% *versus* 61% as do sildenafil após administração intravenosa e oral, respetivamente.

Eliminação

A depuração corporal total de sildenafil é de 41 l/h, com uma semivida terminal de 3 - 5 h. Após administração oral ou intravenosa, o sildenafil é excretado, sob a forma de metabolitos, predominantemente nas fezes (aproximadamente 80% da dose oral administrada) e em menor quantidade na urina (aproximadamente 13% da dose oral administrada).

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Idosos

Em voluntários idosos saudáveis (65 ou mais anos de idade), verificou-se uma redução na depuração do sildenafil, que resultou em concentrações plasmáticas do sildenafil e do metabolito ativo N-desmetil 90% superiores às observadas em voluntários saudáveis mais jovens (18 - 45 anos). Devido a diferenças na ligação às proteínas plasmáticas relacionadas com a idade, o correspondente aumento das concentrações plasmáticas de sildenafil na forma livre aproximou-se dos 40%.

Compromisso renal

Em voluntários com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina = 30 - 80 ml/min), a farmacocinética do sildenafil não se alterou após a administração de uma dose oral única de 50 mg. Em voluntários com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min), a depuração do sildenafil foi reduzida, resultando em aumentos médios da AUC e C_{max} de 100% e 88%, respetivamente, em comparação com voluntários da mesma idade sem compromisso renal. Além disso, os valores de AUC e C_{max} do metabolito N-desmetil aumentaram em 200% e 79%, respetivamente, em doentes com compromisso renal grave comparativamente aos indivíduos com uma função renal normal.

Compromisso o hepático

Em voluntários com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh, classes A e B), a depuração do sildenafil foi reduzida, resultando em aumentos da AUC (85%) e C_{max} (47%), em comparação com voluntários da mesma idade sem compromisso hepático. Adicionalmente, os valores de AUC e C_{max} do metabolito N-desmetil estiveram significativamente aumentados em 154% e 87%, respetivamente, em doentes com cirrose comparativamente aos indivíduos com uma função hepática normal. A farmacocinética do sildenafil em doentes com compromisso hepático grave não foi estudada.

Farmacocinética da população

Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, as concentrações médias no estado estacionário foram 20 - 50% mais elevadas, considerando um intervalo de doses orais de 20-80 mg, três vezes ao dia, em comparação com voluntários saudáveis. Verificou-se uma duplicação da C_{min} comparativamente aos voluntários saudáveis. Ambas as observações sugerem uma redução da depuração e/ou um aumento da biodisponibilidade oral do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, comparativamente aos voluntários saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano tendo como base os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade por administrações reiteradas, genotoxicidade e potencial carcinogénico, toxicidade na reprodução e desenvolvimento.

Nas crias de ratos às quais foram administrados 60 mg/kg de sildenafil no período pré e pós-natal, verificaram-se reduções na dimensão da ninhada, diminuição do peso dos animais no dia 1 e um decréscimo na sobrevivência ao dia 4. Estas observações ocorreram com exposições ao fármaco, cerca de cinquenta vezes superiores às exposições intravenosas esperadas no ser humano com a dose de 10 mg, três vezes ao dia. Foram observados efeitos em estudos não-clínicos com exposições suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, indicando pouca relevância clínica.

Não houve reações adversas, com possível relevância para a utilização clínica, observadas em animais com níveis de exposição clinicamente relevantes que também não foram observadas em estudos clínicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glucose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos ou solventes intravenosos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de 20 ml de vidro tipo I incolor, com rolha de borracha clorobutílica e selo de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento não requer diluição ou reconstituição antes da utilização.

Um frasco para injetáveis de 20 ml contém 10 mg de sildenafil (sob a forma de citrato). A dose recomendada de 10 mg requer um volume de 12,5 ml para ser administrado por injeção intravenosa em bólus.

Foi demonstrada compatibilidade química e física com os seguintes solventes:

Solução de glucose a 5%
Solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)
Solução de lactato de Ringer
Glucose a 5%/ Solução de cloreto de sódio a 0,45%
Glucose a 5%/ Solução de lactato de Ringer
Glucose a 5%/ Solução de cloreto de potássio a 20 mEq

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/318/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 2005

Data da última renovação: 23 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revatio 10 mg/ml pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, cada ml de suspensão oral contém 10 mg de sildenafil (sob a forma de citrato). Um frasco de suspensão oral reconstituída (112 ml) contém 1,12 g de sildenafil (sob a forma de citrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada ml de solução oral reconstituída contém 250 mg de sorbitol.

Cada ml de solução oral reconstituída contém 1 mg de benzoato de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Tratamento de doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar da classe funcional II e III da classificação da OMS, para melhorar a capacidade de exercício. Foi demonstrada eficácia na hipertensão pulmonar primária e na hipertensão pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo.

População pediátrica

Tratamento de doentes pediátricos com idade compreendida entre 1 e 17 anos com hipertensão arterial pulmonar. Tem sido demonstrada a eficácia em termos de melhoria da capacidade de exercício ou hemodinâmica pulmonar na hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar associada com doença cardíaca congénita (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento apenas deve ser instituído e monitorizado por médicos com experiência no tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Caso exista deterioração da situação clínica do doente durante o tratamento com Revatio, deverão considerar-se outras alternativas terapêuticas.

Posologia

Adultos

A dose recomendada é de 20 mg, três vezes ao dia (TID). Os médicos devem aconselhar os doentes que se esqueçam de tomar Revatio, de tomar uma dose logo que possível e que depois continuem com a dose normal. Os doentes não devem tomar uma dose dupla para compensar a dose esquecida.

População pediátrica (de 1 ano a 17 anos)

Para doentes pediátricos com idades entre 1 e 17 anos de idade, a dose recomendada para doentes ≤ 20 kg é de 10 mg (1 ml de suspensão reconstituída), três vezes ao dia e para doentes > 20 kg é de 20 mg (2 ml de suspensão reconstituída) três vezes ao dia. Doses mais elevadas que as recomendadas não devem ser utilizadas em doentes pediátricos com HAP (ver também secções 4.4 e 5.1).

Doentes a tomar outros medicamentos

Em geral, qualquer ajuste na dose só deve ser administrado após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco. Uma redução de dose para 20 mg duas vezes ao dia deve ser considerada quando o sildenafil é administrado concomitantemente a doentes que já recebem inibidores do CYP3A4, como a eritromicina ou o saquinavir. É recomendada uma redução de dose para 20 mg uma vez ao dia, no caso da administração concomitante de inibidores do CYP3A4 mais potentes, como a claritromicina, a telitromicina e a nefazodona. Para a utilização de sildenafil com os inibidores mais potentes do CYP3A4, ver secção 4.3. Podem ser necessários ajustes de dose de sildenafil quando é administrado concomitantemente com indutores do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos (idade $\geq$ 65 anos)

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos. A eficácia clínica em doentes idosos, aferida através de uma caminhada de 6 minutos de duração, poderá ser inferior.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal, incluindo compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Deverá considerar-se uma redução da dose para 20 mg, duas vezes ao dia, após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, apenas, se a terapêutica não for bem tolerada.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático (classes A e B de Child-Pugh). Deverá considerar-se uma redução da dose para 20 mg, duas vezes ao dia, após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, apenas, se a terapêutica não for bem tolerada.

Revatio está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.3).

População pediátrica (crianças com idade inferior a 1 ano e recém-nascidos)

Fora das suas indicações autorizadas, o sildenafil não deve ser utilizado em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, uma vez que os riscos ultrapassam os benefícios (ver secção 5.1). A segurança e eficácia de Revatio, noutras condições, em crianças com idade inferior a 1 ano não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Interrupção do tratamento

Os poucos dados existentes sugerem que a interrupção abrupta do tratamento com Revatio não está associada a um agravamento consequente da hipertensão arterial pulmonar. Contudo, para evitar uma possível deterioração clínica súbita durante a interrupção do tratamento, deverá considerar-se uma redução gradual da dose. Recomenda-se uma monitorização mais cuidadosa durante o período de desmame.

Modo de administração

Revatio pó para suspensão oral destina-se apenas para via oral. A suspensão oral reconstituída (suspensão oral branca com sabor a uva) deve ser tomada em intervalos de cerca de 6-8 horas, com ou sem alimentos.

Antes de retirar a dose necessária, agite vigorosamente o frasco por um período mínimo de 10 segundos.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com dadores de óxido nítrico (tal como, o nitrito de amilo) ou quaisquer formas de nitratos, devido ao efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 5.1).

A administração concomitante de inibidores da PDE5, incluindo o sildenafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraindicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Administração concomitante dos inibidores mais potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetozonazol, itraconazol e ritonavir) (ver secção 4.5).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIA-NA), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor da PDE5 (ver secção 4.4).

A segurança do sildenafil não foi estudada nas seguintes populações de doentes, razão pela qual a sua utilização é contraindicada:

Compromisso hepático grave,

História recente de acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio,

Hipotensão grave no início do tratamento (pressão arterial inferior a 90/50 mmHg).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A eficácia de Revatio não foi estabelecida em doentes com hipertensão arterial pulmonar grave (classe funcional IV). Em situações de deterioração da situação clínica, deverão considerar-se as terapêuticas recomendadas no estadió grave da doença (por exemplo, epoprostenol) (ver secção 4.2). A relação benefício-risco da utilização de sildenafil em doentes avaliados na classe funcional I da hipertensão arterial pulmonar da OMS, não foi estabelecida.

Foram realizados estudos com sildenafil em formas de hipertensão arterial pulmonar relacionadas com HAP primária (idiopática), HAP associada a doença do tecido conjuntivo ou HAP relacionada com cardiopatias congénitas (ver secção 5.1). Não se recomenda a utilização de sildenafil em outras formas de HAP.

No estudo de extensão pediátrico de longo prazo observou-se um aumento de mortes em doentes aos quais foram administradas doses mais elevadas que as doses recomendadas. Deste modo, não deverão ser utilizadas doses mais elevadas que as recomendadas em doentes pediátricos com HAP (ver também secções 4.2 e 5.1).

Retinite pigmentosa

A segurança do sildenafil não foi estudada em doentes com doença hereditária conhecida de perturbações degenerativas da retina, tais como retinite pigmentosa (uma minoria destes doentes têm perturbações genéticas das fosfodiesterases da retina). Por esta razão, não se recomenda a utilização de sildenafil nestes doentes.

Ação vasodilatadora

Aquando da prescrição de sildenafil, o médico deverá avaliar cuidadosamente se determinadas condições do doente podem ser afetadas pelo efeito vasodilatador ligeiro a moderado do sildenafil, como por exemplo, no caso de doentes com hipotensão, depleção de fluidos, obstrução grave do fluxo ventricular esquerdo ou com disfunções autonómicas (ver secção 4.4).

Fatores de risco cardiovasculares

No período de pós-comercialização de sildenafil no tratamento da disfunção erétil masculina, foram notificados os seguintes acontecimentos cardiovasculares graves em associação temporal com a

administração de sildenafil: enfarte do miocárdio, angina instável, morte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, acidente isquémico transitório, hipertensão e hipotensão. A maioria destes doentes apresentava fatores de risco cardiovasculares pré-existentes. Muitos dos acontecimentos foram descritos como tendo ocorrido durante ou pouco após a relação sexual, tendo alguns ocorrido pouco tempo após a utilização de sildenafil sem atividade sexual. Não é possível determinar se estes acontecimentos se relacionam diretamente com estes ou com outros fatores.

Priapismo

O sildenafil deve ser utilizado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Na experiência de pós-comercialização com sildenafil têm sido notificados casos de ereção prolongada e priapismo. No caso da ereção persistir por mais de 4 horas, o doente deve procurar assistência médica de imediato. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos e impotência permanente (ver secção 4.8).

Crises vaso-oclusivas em doentes com anemia drepanocitária

O sildenafil não deve ser utilizado em doentes com hipertensão pulmonar secundária a anemia drepanocitária. Num estudo clínico acontecimentos de crises vaso-oclusivas que necessitaram de hospitalização foram notificados com maior frequência em doentes a tomar Revatio do que em doentes a tomar placebo, conduzindo à terminação prematura deste estudo.

Acontecimentos visuais

Têm sido notificados espontaneamente casos de defeitos visuais relacionados com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5. Foram notificados, espontaneamente e num estudo observacional relacionados com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5, casos de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica, uma condição rara (ver secção 4.8). No caso de algum defeito visual inesperado, deve parar o tratamento imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo (ver secção 4.3).

Bloqueadores alfa

A administração concomitante de sildenafil em doentes sob terapêutica com bloqueadores alfa, pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes suscetíveis (ver secção 4.5). De forma a minimizar o potencial para desenvolver hipotensão postural, os doentes devem estar hemodinamicamente estáveis com a terapêutica com bloqueadores alfa antes de iniciarem o tratamento com sildenafil. O médico deve aconselhar o doente acerca do que deve fazer no caso de ocorrência de sintomas de hipotensão postural.

Distúrbios hemorrágicos

Estudos com plaquetas humanas indicam que o sildenafil potencia o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio *in vitro*. Não existe informação de segurança sobre a administração de sildenafil a doentes com disfunções hemorrágicas ou úlcera péptica ativa. Por este motivo, o sildenafil só deve ser administrado a estes doentes após cuidadosa avaliação do benefício/risco.

Antagonistas da vitamina K

Poderá existir um aumento do risco de hemorragias em doentes com hipertensão arterial pulmonar, quando a terapêutica com sildenafil é instituída a doentes que iniciaram previamente tratamento com um antagonista da vitamina K, especialmente no caso de doentes com hipertensão arterial pulmonar devido a doença do tecido conjuntivo.

Doença veno-oclusiva

Não há dados disponíveis sobre a utilização de sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar associada a doença pulmonar veno-oclusiva. Contudo, foram relatados casos de edema pulmonar potencialmente fatais, associados à administração de vasodilatadores (principalmente, prostaciclina) nestes doentes. Assim, na ocorrência de sinais de edema pulmonar quando o sildenafil é

administrado a doentes com doença arterial pulmonar, deverá considerar-se a possibilidade de existir doença veno-oclusiva associada a esta patologia.

Informação sobre os excipientes

Revatio 10 mg/ml pó para suspensão oral contém sorbitol, que é uma fonte de frutose. Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento.

Revatio 10 mg/ml pó para suspensão oral contém 1 mg de benzoato de sódio por ml de suspensão oral reconstituída. Os benzoatos podem aumentar os níveis de bilirrubina não conjugada, deslocando a bilirrubina da albumina, o que pode aumentar a icterícia neonatal. Hiperbilirrubinemia neonatal pode transformar-se em kernicterus (depósitos de bilirrubina não conjugada no tecido cerebral) e encefalopatia.

Revatio 10 mg/ml pó para suspensão oral contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml de suspensão oral reconstituída. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

Utilização de sildenafil com bosentano

A eficácia do sildenafil em doentes em tratamento com bosentano não foi conclusivamente demonstrada (ver secções 4.5 e 5.1).

Utilização concomitante com outros inibidores da PDE5

A segurança e eficácia de sildenafil quando administrado concomitantemente com outros inibidores da PDE5, incluindo o Viagra, não foram estudadas em doentes com HAP e a sua utilização concomitante não é recomendada (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre o sildenafil

Estudos in vitro

O metabolismo do sildenafil é principalmente mediado pelas isoformas 3A4 (via principal) e 2C9 (via menor) do citocromo P450 (CYP). Assim, os inibidores destas isoenzimas podem reduzir a depuração do sildenafil e os indutores dessas mesmas isoenzimas podem aumentar a depuração do sildenafil. Para recomendações de dose, ver secções 4.2 e 4.3.

Estudos in vivo

A administração concomitante de sildenafil oral e epoprostenol intravenoso tem sido avaliada (ver secções 4.8 e 5.1).

A segurança e eficácia do sildenafil quando administrado concomitantemente com outros tratamentos para a hipertensão arterial pulmonar (por exemplo, ambrisentano, iloprost) não foram estudadas em ensaios clínicos controlados. Portanto, é recomendada precaução no caso de administração concomitante.

A eficácia e segurança de sildenafil quando administrado concomitantemente com outros inibidores da PDE5, não foram estudadas em doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.4).

A análise dos dados de farmacocinética da população dos ensaios clínicos na hipertensão arterial pulmonar mostrou uma redução na depuração de sildenafil e/ou um aumento na biodisponibilidade oral quando administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 e com a combinação de substratos do CYP3A4 e bloqueadores beta. Estes foram os únicos fatores com um impacto estatisticamente significativo na farmacocinética do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar. A exposição ao sildenafil em doentes sob terapêutica com substratos do CYP3A4 e substratos do CYP3A4 associados a bloqueadores beta, foi 43% e 66% mais elevada, respetivamente, comparativamente aos doentes que não estavam sob terapêutica com fármacos destas classes. A exposição a uma dose de 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia, foi 5 vezes mais elevada em

comparação com a exposição a uma dose de 20 mg, três vezes ao dia. Este intervalo de concentração cobre o aumento da exposição ao sildenafil, observado em estudos de interação especificamente desenhados, realizados com inibidores do CYP3A4 (exceto com os inibidores mais potentes do CYP3A4, por ex., cetoconazol, itraconazol, ritonavir).

Os indutores do CYP3A4 parecem exercer um impacto substancial sobre a farmacocinética do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, o qual foi confirmado no estudo de interação *in vivo* com o indutor do CYP3A4, bosentano.

A administração concomitante de 125 mg de bosentano (um indutor moderado do CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19) duas vezes ao dia, com 80 mg de sildenafil três vezes ao dia (no estado estacionário) durante 6 dias em voluntários saudáveis resultou numa redução de 63% na AUC do sildenafil. Uma análise farmacocinética populacional dos dados de sildenafil em doentes adultos com HAP em ensaios clínicos, incluindo um estudo de 12 semanas para avaliar a eficácia e segurança do sildenafil oral 20 mg, três vezes ao dia, quando adicionado a uma dose estável de bosentano (62,5 mg – 125 mg, duas vezes ao dia), indicou uma diminuição da exposição ao sildenafil com coadministração de bosentano, semelhante à observada em voluntários saudáveis (ver secções 4.4 e 5.1).

A eficácia do sildenafil deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes sob terapêutica concomitante com indutores potentes do CYP3A4, tais como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hipericão e rifampicina.

A coadministração de ritonavir, um inibidor da protease do VIH, que é um inibidor muito potente do citocromo P450, no estado estacionário (500 mg, duas vezes ao dia), com sildenafil (100 mg em toma única) resultou num aumento de 300% (4 vezes) na C_{max} do sildenafil e num aumento de 1000% (11 vezes) na AUC plasmática do sildenafil. Às 24 horas, os níveis plasmáticos do sildenafil ainda se aproximavam dos 200 ng/ml, comparados com cerca de 5 ng/ml quando se administrou sildenafil isoladamente. Esta observação é consistente com os acentuados efeitos do ritonavir sobre uma ampla gama de substratos do citocromo P450. Com base nestes resultados farmacocinéticos, a administração concomitante de sildenafil e ritonavir está contraindicada em doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

A coadministração de saquinavir, inibidor da protease do VIH e inibidor do CYP3A4, no estado estacionário (1200 mg, três vezes ao dia), com sildenafil (100 mg em dose única), resultou num aumento de 140% na C_{max} e de 210% na AUC do sildenafil. O sildenafil não exerceu qualquer efeito sobre a farmacocinética do saquinavir. Para recomendações de dose, ver secção 4.2.

Aquando da administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil com eritromicina, um inibidor moderado do CYP3A4, no estado estacionário (500 mg, duas vezes ao dia durante 5 dias), houve um aumento de 182% na exposição sistémica ao sildenafil (AUC). Para recomendações de dose, ver secção 4.2. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, não se evidenciou qualquer efeito da azitromicina (500 mg diariamente durante três dias) na AUC, C_{max} , t_{max} , constante da taxa de eliminação, ou na semivida subsequente do sildenafil ou do seu principal metabolito circulante. Não é necessário ajuste de dose. A cimetidina (800 mg), um inibidor do citocromo P450 e um inibidor não-específico do CYP3A4, causou um aumento de 56% nas concentrações plasmáticas de sildenafil quando coadministrada com sildenafil (50 mg) em voluntários saudáveis. Não é necessário ajuste de dose.

É expectável que inibidores mais potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol e o itraconazol, tenham efeitos semelhantes aos observados com o ritonavir (ver secção 4.3). Espera-se que inibidores do CYP3A4 como a claritromicina, telitromicina e nefazodona tenham um efeito cuja magnitude se situe entre o efeito do ritonavir e o efeito dos inibidores do CYP3A4 como o saquinavir ou eritromicina, assumindo-se um aumento de 7 vezes da exposição sistémica. Assim, recomendam-se ajustes de dose quando se administram concomitantemente inibidores do CYP3A4 (ver secção 4.2).

A análise dos dados de farmacocinética da população de doentes com hipertensão arterial pulmonar sugere que a administração concomitante de bloqueadores beta com substratos do CYP3A4 pode

resultar num aumento adicional da exposição ao sildenafil, comparativamente com a administração isolada de substratos do CYP3A4.

O sumo de toranja é um inibidor fraco do CYP3A4 do metabolismo da parede intestinal e poderá originar ligeiros aumentos nos níveis plasmáticos de sildenafil. Não é necessário ajuste de dose, mas não se recomenda a utilização concomitante de sildenafil e sumo de toranja.

Doses únicas de antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) não afetaram a biodisponibilidade do sildenafil.

A coadministração de contraceptivos orais (30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel) não afetou a farmacocinética do sildenafil.

O nicorandilo é um composto híbrido atuando como um ativador dos canais de potássio e um nitrato. Devido ao seu componente nitrato, este fármaco tem o potencial de gerar interações graves com o sildenafil (ver secção 4.3).

Efeitos do sildenafil sobre outros medicamentos

Estudos in vitro

O sildenafil é um fraco inibidor das isoformas do citocromo P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ($CI_{50} > 150 \mu M$).

Não existem dados relativos à interação do sildenafil com os inibidores não-específicos das fosfodiesterases, tais como, a teofilina ou o dipiridamol.

Estudos in vivo

Não foram evidenciadas interações significativas quando o sildenafil (50 mg) foi coadministrado com a tolbutamida (250 mg) ou varfarina (40 mg), ambas metabolizadas pelo CYP2C9.

O sildenafil não apresentou efeitos significativos sobre a exposição plasmática à atorvastatina (a AUC aumentou 11%), sugerindo que o sildenafil não tem um efeito clinicamente relevante sobre o CYP3A4.

Não se observaram interações entre o sildenafil (100 mg em toma única) e o acenocumarol.

O sildenafil (50 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia provocado pelo ácido acetilsalicílico (150 mg).

O sildenafil (50 mg) não potenciou o efeito hipotensor do álcool em voluntários saudáveis com uma média de alcoolémia máxima de 80 mg/dl.

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, o sildenafil no estado estacionário (80 mg, três vezes ao dia) originou aumentos de 50% na AUC do bosentano (125 mg, duas vezes ao dia). Uma análise farmacocinética populacional dos dados de um estudo de doentes adultos com HAP em tratamento base com bosentano (62,5 mg - 125 mg, duas vezes ao dia) indicou um aumento (20% (IC95%: 9.8 - 30.8)) da AUC do bosentano, quando administrado concomitantemente com sildenafil no estado estacionário (20 mg, três vezes ao dia), de menor dimensão do que o observado em voluntários saudáveis quando administrado concomitantemente com 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia (ver secções 4.4 e 5.1).

Num estudo de interação específica, em que o sildenafil (100 mg) foi coadministrado com amlodipina em doentes hipertensos, verificou-se uma redução adicional da pressão arterial sistólica em supino de 8 mmHg. A redução adicional correspondente da pressão arterial diastólica em supino foi de 7 mmHg. Estas reduções adicionais da pressão arterial foram de uma magnitude semelhante à verificada quando o sildenafil foi administrado isoladamente a voluntários saudáveis.

Em três estudos de interação específica entre fármacos, a doxazosina (4 mg e 8 mg), um bloqueador alfa, e o sildenafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg), foram administrados simultaneamente a doentes com hiperplasia benigna da próstata (HBP), estabilizados com a terapêutica de doxazosina. Nestes estudos, foi observada uma redução adicional média na pressão arterial sistólica e diastólica, em supino, de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, respetivamente, e uma redução adicional média na pressão arterial, em pé, de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, respetivamente. Quando o sildenafil e a doxazosina foram administrados simultaneamente a doentes estabilizados com a terapêutica de doxazosina, ocorreram relatos pouco frequentes de doentes que sofreram hipotensão postural sintomática. Estes relatos incluíram tonturas e aturdimento, mas não síncope. A administração concomitante de sildenafil a doentes em tratamento com bloqueadores alfa pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes suscetíveis (ver secção 4.4).

O sildenafil (100 mg em toma única) não afetou a farmacocinética de estado estacionário do inibidor da protease do VIH, saquinavir, um substrato/inibidor do CYP3A4.

Em conformidade com os efeitos conhecidos sobre a via do óxido nítrico/GMPc (ver secção 5.1), foi demonstrado que o sildenafil potencia o efeito hipotensor dos nitratos, pelo que a sua coadministração com dadores de óxido nítrico ou quaisquer formas de nitratos está contraindicada (ver secção 4.3).

Riociguat: Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da PDE5 e riociguat. Em estudos clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da PDE5, incluindo o sildenafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

O sildenafil não teve um impacto clinicamente significativo nos níveis plasmáticos de contraceptivos orais (30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel).

A adição de uma dose única de sildenafil a sacubitril/valsartan no estado estacionário em doentes com hipertensão foi associada a uma redução significativamente superior da tensão arterial comparativamente à administração de sacubitril/valsartan isoladamente. Por conseguinte, deve proceder-se com precaução quando sildenafil é iniciado em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil e contraceção em homens e mulheres

Devido à falta de dados sobre os efeitos de Revatio em mulheres grávidas, não se recomenda a utilização de Revatio em mulheres em idade fértil a menos que utilizem métodos contraceptivos adequados.

Gravidez

Não existem dados da utilização de sildenafil em mulheres grávidas. Estudos em animais não evidenciaram efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez e no desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais revelaram toxicidade relacionada com o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Devido à ausência de dados, o Revatio não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto quando estritamente necessário.

Amamentação

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres a amamentar. Os dados de uma mulher a amamentar indicam que o sildenafil e o seu metabolito ativo, o N-desmetilsildenafil, são excretados no leite materno em níveis muito baixos. Não existem dados clínicos disponíveis sobre acontecimentos adversos em lactentes, mas não será de esperar que as quantidades ingeridas causem

quaisquer efeitos adversos. Os médicos prescritores devem avaliar cuidadosamente a necessidade clínica da mãe tomar sildenafil e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente a ser amamentado.

Fertilidade

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos com base em estudos convencionais de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Revatio tem efeitos moderados na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Atendendo a que foram descritas tonturas e perturbações da visão em ensaios clínicos efetuados com sildenafil, os doentes devem ter conhecimento do modo como Revatio os poderá afetar antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No ensaio principal controlado com placebo de Revatio na hipertensão arterial pulmonar, um total de 207 doentes foi aleatorizado e tratado com doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID de Revatio e 70 doentes foram aleatorizados para o placebo. A duração do tratamento foi de 12 semanas. A frequência global de interrupção em doentes tratados com as doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID de sildenafil foi de 2,9%, 3,0% e 8,5%, respetivamente, comparativamente a 2,9% do placebo. Dos 277 indivíduos tratados no estudo piloto, 259 entraram no estudo de extensão de longa duração. Foram administradas doses até 80 mg, três vezes ao dia (4 vezes a dose recomendada de 20 mg, três vezes ao dia) e após 3 anos 87% dos 183 doentes em tratamento no estudo estavam a receber 80 mg TID de Revatio.

Num ensaio controlado com placebo de Revatio como adjuvante do epoprostenol intravenoso na hipertensão arterial pulmonar, um total de 134 doentes foram tratados com Revatio (numa titulação fixa de 20 mg, para 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia, conforme tolerado) e epoprostenol, e 131 doentes foram tratados com placebo e epoprostenol. A duração do tratamento foi de 16 semanas. A frequência global de interrupção em doentes tratados com sildenafil/epoprostenol devido a acontecimentos adversos foi de 5,2% em comparação com 10,7% nos doentes tratados com placebo/epoprostenol. As novas reações adversas notificadas e que ocorreram com maior frequência no grupo sildenafil/epoprostenol foram hiperemia ocular, visão desfocada, congestão nasal, suores noturnos, dor lombar e xerostomia. As reações adversas conhecidas cefaleias, rubor, dores nos membros e edema ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com sildenafil/epoprostenol em comparação com os doentes tratados com epoprostenol/placebo. Dos doentes que completaram o estudo inicial, 242 entraram no estudo de extensão de longa duração. Foram administradas doses até 80 mg TID e após 3 anos 68% dos 133 doentes em tratamento no estudo estavam a receber 80 mg TID de Revatio.

Nos dois ensaios controlados com placebo os acontecimentos adversos foram, geralmente, ligeiros a moderados. As reações adversas mais frequentemente notificadas (maior ou igual a 10%) com Revatio, comparativamente com o placebo, consistiram em cefaleias, rubor, dispepsia, diarreia e dor nas extremidades.

Num estudo para avaliar os efeitos de diferentes níveis de dose de sildenafil, os dados da segurança para 20 mg de sildenafil TID (dose recomendada) e para 80 mg de sildenafil TID (4 vezes a dose recomendada) foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido do sildenafil em estudos anteriores de HAP em adultos.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas que ocorreram em > 1% dos doentes tratados com Revatio e que foram mais frequentes (diferença > 1%) no estudo piloto e nos dados combinados dos estudos controlados com placebo de Revatio na hipertensão arterial pulmonar, com doses de 20, 40 ou 80 mg TID, estão listadas abaixo, na Tabela 1, por sistema de órgãos e frequência (muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes

($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As notificações de experiência pós-comercialização estão inseridas em itálico.

Tabela 1: Reações adversas de estudos de sildenafil controlados com placebo na HAP e da experiência pós-comercialização em adultos

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (V.14.0)	Reação adversa
Infeções e infestações	
Frequentes	celulite, influenza, bronquite, sinusite, rinite, gastroenterite
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	retenção de fluidos
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	insónia, ansiedade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	cefaleias
Frequentes	enxaqueca, tremor, parestesia, sensação de queimadura, hipoestesia
Afeções oculares	
Frequentes	hemorragia na retina, compromisso visual, visão desfocada, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritação ocular, hiperemia ocular
Pouco frequentes	redução da acuidade visual, diplopia, sensação anormal no olho
Desconhecido	<i>neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIA-NA)*, oclusão vascular da retina*, defeito do campo visual*</i>
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	vertigens
Desconhecido	<i>perda de audição repentina</i>
Vasculopatias	
Muito frequentes	rubor
Desconhecido	<i>hipotensão</i>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	epistaxis, tosse, congestão nasal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia, dispepsia
Frequentes	gastrite, doença de refluxo gastroesofágico, hemorroidas, distensão abdominal, xerostomia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	alopecia, eritema, suores noturnos
Desconhecido	<i>erupção cutânea</i>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	dor nas extremidades
Frequentes	mialgia, dor lombar
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	hematúria

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (V.14.0)	Reação adversa
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	hemorragia do pênis, hematospermia, ginecomastia
Desconhecido	<i>priapismo, ereção aumentada</i>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	pirexia

*Estes acontecimentos/reações adversas que notificados em doentes a tomar sildenafil para o tratamento da disfunção erétil masculina (MED).

População pediátrica

No estudo de Revatio controlado por placebo em doentes com idades compreendidas entre 1-17 anos com hipertensão arterial pulmonar, um total de 174 doentes foram tratados três vezes ao dia com um esquema de Revatio com doses baixas (10 mg em doentes com > 20 kg; doentes ≤ 20 kg não receberam a dose baixa), doses médias (10 mg em doentes com ≥ 8-20 kg, 20 mg em doentes com ≥ 20-45 kg, 40 mg em doentes com > 45 kg) ou doses elevadas (20 mg em doentes com ≥ 8-20 kg; 40 mg em doentes com ≥ 20-45 kg, 80 mg em doentes > 45 kg), e 60 foram tratados com placebo.

O perfil de reações adversas observadas neste estudo pediátrico foi, na generalidade, consistente com o perfil dos adultos (ver tabela acima). As reações adversas mais comuns (com uma frequência ≥ 1%) observadas em doentes tratados com Revatio (doses combinadas) e com frequência > 1% em relação a doentes a tomar placebo, foram pirexia, infeção das vias respiratórias superiores (cada 11,5%), vômitos (10,9%), ereção aumentada (incluindo ereções penianas espontâneas em indivíduos do sexo masculino) (9%), náuseas, bronquite (cada 4,6%), faringite (4%), rinorreia (3,4%), pneumonia e rinite (cada 2,9%).

Dos 234 doentes pediátricos tratados no estudo de curta duração, controlado por placebo, 220 doentes entraram no estudo de extensão de longa duração. Os doentes em terapêutica ativa com sildenafil continuaram no mesmo esquema de tratamento, enquanto que os doentes que se encontravam no grupo placebo no estudo de curta duração, foram redistribuídos aleatoriamente para o tratamento com sildenafil.

As reações adversas mais frequentes notificadas durante os estudos de curta e longa duração foram, em geral, semelhantes às observadas no estudo de curta duração. As reações adversas notificadas em >10% dos 229 doentes tratados com sildenafil (grupo de dose combinada, incluindo 9 doentes que não continuaram no estudo de longa duração) foram infeção das vias respiratórias superiores (31%), cefaleia (26%), vômitos (22%), bronquite (20%), faringite (18%), pirexia (17%), diarreia (15%), gripe e epistaxe (12% cada). A maioria destas reações adversas foi considerada de gravidade ligeira a moderada.

Foram notificados acontecimentos adversos graves em 94 (41%) dos 229 doentes que receberam sildenafil. Dos 94 doentes notificados com acontecimentos adversos graves 14/55 (25,5%) dos doentes estavam no grupo de dose baixa, 35/74 (47,3%) no grupo de dose média e 45/100 (45%) no grupo de dose elevada. Os acontecimentos adversos graves mais frequentes, que ocorreram com uma frequência ≥ 1% nos doentes com sildenafil (doses combinadas), foram pneumonia (7,4%), insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar (5,2 % cada) infeção das vias respiratórias superiores (3,1%), insuficiência do ventrículo direito, gastroenterite (2,6% cada), síncope, bronquite, broncopneumonia, hipertensão pulmonar arterial (2,2% cada), dor torácica, cárie dentária (1,7% cada), choque cardiogénico, gastroenterite viral, infeção das vias urinárias (1,3% cada).

Os seguintes acontecimentos adversos graves foram considerados relacionados com o tratamento, enterocolite, convulsão, hipersensibilidade, estridor, hipoxia, surdez neurosensorial e arritmia ventricular.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em estudos realizados em voluntários com doses únicas até 800 mg, as reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas, no entanto, as taxas de incidência e gravidade foram superiores. Com doses únicas de 200 mg, a incidência de reações adversas (cefaleias, rubor, tonturas, dispepsia, congestão nasal e perturbações da visão) foi superior.

Em caso de sobredosagem, deverão ser adotadas as medidas de suporte habituais, conforme necessário. É improvável que a diálise renal acelere a depuração, visto que o sildenafil se liga fortemente às proteínas plasmáticas e não é eliminado na urina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urologia, Fármacos utilizados na disfunção erétil, Código ATC: G04BE03

Mecanismo de ação

O sildenafil é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica da guanosina monofosfato cíclica (GMPc), a enzima responsável pela degradação do GMPc. Para além da presença desta enzima nos corpos cavernosos do pênis, a PDE5 existe também na vasculatura pulmonar. O sildenafil, portanto, aumenta o GMPc nas células do músculo liso dos vasos pulmonares, resultando no seu relaxamento. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, este efeito pode conduzir à vasodilatação seletiva do leito vascular pulmonar, e num menor grau, a uma vasodilatação na circulação sistémica.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que o sildenafil é seletivo para a PDE5. O seu efeito é mais potente sobre a PDE5 do que sobre as outras fosfodiesterases conhecidas. Exibe uma seletividade 10 vezes superior comparativamente à PDE6, a qual está envolvida na via de fototransdução na retina. Verifica-se uma seletividade 80 vezes superior *versus* a PDE1, e mais de 700 vezes superior frente à PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. Em particular, o sildenafil tem uma seletividade mais de 4000 vezes superior para a PDE5 do que para a PDE3, a isoforma da fosfodiesterase específica do AMPc envolvida no controlo da contratilidade cardíaca.

O sildenafil produz diminuições ligeiras e transitórias na pressão arterial sistémica, as quais, na maioria dos casos, não se traduzem em efeitos clínicos. Após a administração crónica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão sistémica, a variação média relativamente aos valores basais na pressão arterial sistólica e diastólica foi uma descida de 9,4 mmHg e 9,1 mmHg, respetivamente. Após a administração de 80 mg, três vezes ao dia, a doentes com hipertensão arterial pulmonar, observou-se uma redução inferior na pressão sanguínea (redução de 2 mmHg nas pressões sistólica e diastólica). Não se observaram reduções na pressão sistólica ou diastólica aquando da administração da dose recomendada de 20 mg, três vezes ao dia.

Doses orais únicas até 100 mg de sildenafil em voluntários saudáveis não produziram efeitos clinicamente relevantes no ECG. Após a administração crónica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão arterial pulmonar, não foram relatados efeitos clinicamente relevantes no ECG.

Num estudo dos efeitos hemodinâmicos de uma dose oral única de 100 mg de sildenafil, em 14 doentes com doença coronária (DC) grave (> 70% de estenose de, pelo menos, uma artéria coronária),

a pressão arterial sistólica e diastólica média, em repouso, decresceu 7% e 6%, respetivamente, face aos valores basais. A pressão sistólica pulmonar média decresceu 9%. O sildenafil não demonstrou qualquer efeito no débito cardíaco, e não prejudicou o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias estenosadas.

Em alguns indivíduos foram detetadas diferenças ligeiras e transitórias na distinção das cores (azul/verde), utilizando o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100, uma hora após a administração de uma dose de 100 mg, sem efeitos evidentes 2 horas após a administração. O mecanismo postulado para esta alteração na distinção das cores está relacionado com a inibição da PDE6, que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. O sildenafil carece de efeitos sobre a acuidade visual ou sensibilidade ao contraste. Num pequeno estudo controlado com placebo em doentes com degeneração macular precoce documentada (n=9), relacionada com a idade, o sildenafil (dose única, 100 mg) demonstrou não produzir alterações significativas nos testes visuais realizados (acuidade visual, grelha de Amsler, luz simulada de trânsito na distinção das cores, perímetro de Humphrey e stress à luz).

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia em doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 278 doentes com HAP primária, HAP associada a doença do tecido conjuntivo e HAP após reparação cirúrgica de lesões cardíacas congénitas. Os doentes foram aleatorizados em quatro grupos de tratamento: placebo, sildenafil a 20 mg, sildenafil a 40 mg ou sildenafil a 80 mg, administrados três vezes ao dia. Dos 278 doentes aleatorizados, 277 receberam, pelo menos, uma dose do fármaco em estudo. A população do estudo era constituída por 68 (25%) homens e 209 (75%) mulheres com uma média etária de 49 anos (intervalo: 18 - 81 anos) e uma distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos, no início do estudo, entre 100 e 450 metros inclusive (média: 344 metros). A 175 doentes (63%) foi-lhes diagnosticada HAP primária, a 84 doentes (30%) foi-lhes diagnosticada HAP associada a doença do tecido conjuntivo (e a 18 doentes (7%) foi-lhes diagnosticada HAP após a reparação cirúrgica de lesões cardíacas congénitas. A maioria dos doentes estava incluída nas classes funcionais da OMS, II (107/277, 39%) ou III (160/277, 58%) com distâncias basais médias no teste de marcha de 6 minutos de 378 m e 326 m, respetivamente; poucos doentes pertenciam à classe I (1/277; 0,4%) ou IV (9/277; 3%) no início do estudo. Os doentes com uma fração de ejeção ventricular esquerda < 45% ou uma fração de encurtamento do ventrículo esquerdo < 0,2 não foram estudados.

O sildenafil (ou placebo) foi adicionado ao tratamento de base dos doentes, que podia ter incluído uma combinação de anticoagulantes, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos ou oxigénio. A utilização de prostaciclina, de análogos da prostaciclina e de antagonistas dos recetores da endotelina não era autorizada como terapêutica adicional, nem o uso de suplementos de arginina. Não foram incluídos no estudo os doentes cujo tratamento prévio com bosentano não fora eficaz.

O parâmetro de eficácia primário residiu na variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 12, relativamente ao valor basal. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da distância no teste de marcha de 6 minutos nos 3 grupos com doses de sildenafil, comparativamente ao placebo. Após ponderação ao placebo, os aumentos da distância da marcha foram de 45 metros ($p < 0,0001$), 46 metros ($p < 0,0001$) e 50 metros ($p < 0,0001$) para os grupos de sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. Não houve uma diferença significativa de efeito entre as várias doses de sildenafil. Para os doentes com um valor basal do teste de marcha de 6 minutos <325 m, foi observada uma melhoria na eficácia com doses mais elevadas (melhorias de 58 metros, 65 metros e 87 metros, após ponderação ao placebo, para doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente).

Quando analisado segundo as classes funcionais da OMS, observou-se um aumento estatisticamente significativo no teste de marcha de 6 minutos, no grupo de dose 20 mg. Para as classes II e III, foram observados, por comparação ao placebo, aumentos de 49 metros ($p = 0,0007$) e 45 metros ($p = 0,0031$) respetivamente.

A melhoria verificada no teste de marcha de 6 minutos foi aparente após 4 semanas de tratamento, tendo o efeito persistido nas semanas 8 e 12. De um modo geral, os resultados foram consistentes nos subgrupos de acordo com o valor basal da distância de marcha, etiologia da doença (HAP primária e associada a doença do tecido conjuntivo), classe funcional da OMS, género, etnia, localização, média da PAP e IRVP.

Os doentes em todas as doses de sildenafil obtiveram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial pulmonar média (PAPm) e resistência vascular pulmonar (RVP), comparativamente aos doentes em placebo. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento com PAPm foram de -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) e -5,1 mmHg ($p<0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento com RVP foram -178 dine.seg/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dine.seg/cm⁵ ($p=0,0017$) e -320 dine.seg/cm⁵ ($p<0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. A percentagem de redução na RVP (11,2%, 12,9% e 23,3%) às 12 semanas de tratamento com 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, de sildenafil foi proporcionalmente superior à redução da resistência vascular sistémica (RVS) (7,2%, 5,9% e 14,4%). O efeito do sildenafil na mortalidade não é conhecido.

Uma percentagem superior de doentes em cada uma das doses de sildenafil (isto é, 28%, 36% e 42% dos indivíduos que receberam doses de sildenafil de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente) apresentou uma melhoria de pelo menos uma classe funcional da OMS à semana 12, comparativamente ao placebo (7%). As respetivas razões de probabilidades foram de 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) e 5,75 ($p < 0,0001$).

Dados de sobrevivência a longo prazo em doentes sem tratamento prévio

Os doentes inseridos no estudo principal foram elegíveis para um estudo aberto de longa duração para extensão da indicação. Ao terceiro ano 87% dos doentes estavam a receber uma dose de 80 mg TID. No estudo principal, um total de 207 doentes foi tratado com Revatio, tendo sido avaliado o *status* da sobrevivência a longo prazo, por um mínimo de 3 anos. Nesta população, as estimativas Kaplan-Meier para a sobrevivência em 1, 2 ou 3 anos foi 96%, 91% e 82% respetivamente. A sobrevivência em doentes da classe funcional II da OMS o valor basal para 1, 2 ou 3 anos foi 99%, 91% e 84%, respetivamente, e para doentes da classe funcional III da OMS o valor basal foi 94%, 90% e 81%, respetivamente.

Eficácia em doentes adultos com HAP (quando usado em associação com epoprostenol)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 267 doentes que estavam estabilizados com epoprostenol intravenoso. O grupo de doentes com HAP incluiu doentes com HAP primária (212/267, 79%) e doentes com HAP associada a doença do tecido conjuntivo (55/267, 21%). A maioria dos doentes estava incluída nas classes funcionais da OMS, II (68/277, 26%) ou III (175/267, 66%); poucos doentes pertenciam à classe I (3/267, 1%) ou IV (16/267, 6%) no início do estudo; para alguns doentes (5/267, 2%), a classe funcional da OMS era desconhecida. Os doentes foram aleatorizados para placebo ou sildenafil (numa titulação fixa de 20 mg, para 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia, conforme tolerado) quando usados em associação com epoprostenol intravenoso.

O parâmetro primário de eficácia residiu na variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 16, relativamente ao valor basal. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da distância no teste de marcha de 6 minutos com sildenafil, comparativamente ao placebo. Após ponderação ao placebo, observou-se um aumento da distância da marcha de 26 metros para o sildenafil (95% IC: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Nos doentes com a distância basal no teste de marcha ≥ 325 metros, observou-se um aumento da distância da marcha de 38,4 metros para o sildenafil; em doentes com a distância basal no teste de marcha < 325 metros, observou-se um aumento da distância da marcha de 2,3 metros para o placebo. Nos doentes com HAP primária observou-se um aumento da distância da marcha de 31,1 metros para o sildenafil em comparação com o aumento de 7,7 metros nos doentes com HAP associada a doença do tecido conjuntivo. A diferença entre os resultados dos diferentes subgrupos de aleatorização poderá ser atribuída ao acaso atendendo à dimensão limitada da amostra.

Os doentes em sildenafil obtiveram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial pulmonar média, comparativamente aos doentes em placebo. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento traduziram-se em -3,9 mmHg para o sildenafil (95% IC: -5, 7, -2, 1) ($p = 0,00003$). O tempo para a deterioração clínica foi um parâmetro de avaliação secundário, definido como o tempo desde a aleatorização à primeira ocorrência de um acontecimento de deterioração clínica (morte, transplante pulmonar, início da terapêutica com bosentano, ou deterioração clínica com necessidade de alteração da terapêutica com epoprostenol). O tratamento com sildenafil atrasou significativamente o tempo de agravamento clínico da HAP comparativamente com o placebo ($p = 0,0074$). 23 indivíduos apresentaram acontecimentos de deterioração clínica no grupo placebo (17,6%) comparativamente com 8 indivíduos no grupo do sildenafil (6,0%).

Dados de sobrevivência a longo prazo do estudo de base do epoprostenol

Os doentes incluídos no estudo de terapêutica *add-on* do epoprostenol foram elegíveis para um estudo aberto de longa duração para extensão da indicação. Ao terceiro ano 68% dos doentes estavam a receber uma dose de 80 mg TID. Foram tratados um total de 134 doentes com Revatio no estudo inicial, e o seu estado de sobrevivência a longo prazo foi avaliado por um período mínimo de 3 anos. Nessa população, as estimativas Kaplan-Meier para a sobrevivência em 1, 2 ou 3 anos foi de 92%, 81% e 74%, respetivamente.

Eficácia e segurança em doentes adultos com HAP (quando utilizado em combinação com bosentano)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 103 indivíduos com HAP (Classe funcional II e III da OMS) que estavam a ser tratados com bosentano há pelo menos três meses. Os doentes com HAP incluíam os que tinham HAP primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo ou sildenafil (20 mg, três vezes ao dia) em combinação com bosentano (62,5-125 mg, duas vezes ao dia). O parâmetro de eficácia primário foi a variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 12, relativamente ao valor basal. Os resultados indicam que não há uma diferença significativa na variação média em relação aos valores basais do teste de marcha de 6 minutos observada entre o sildenafil 20 mg e o placebo (13,62 m (IC 95%: -9,41 a 44,41) e 14,08 m (IC 95%: -1,78 a 29,95), respetivamente).

Foram observadas diferenças no teste de marcha de 6 minutos entre os doentes com HAP primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. No caso dos indivíduos com HAP primária (67 indivíduos), a variação média em relação aos valores basais foi de 26,39 m (IC 95%: 10,70 a 42,08) e 11,84 m (IC 95%: -8,83 a 32,52) para os grupos do sildenafil e do placebo, respetivamente. Contudo, no caso dos indivíduos com HAP associada a doença do tecido conjuntivo (36 indivíduos), a variação média em relação ao valor basal foi de -18,32 m (IC 95%: -65,66 e 29,02) e 17,50 m (IC 95%: -9,41 a 44,41) para os grupos do sildenafil e do placebo, respetivamente.

Em geral, os acontecimentos adversos foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (sildenafil mais bosentano vs. bosentano administrado isoladamente) e consistentes com o perfil de segurança conhecido do sildenafil quando utilizado em monoterapia (ver secções 4.4 e 4.5).

Efeitos na mortalidade em adultos com HAP

Foi realizado um estudo para investigar os efeitos de diferentes níveis de dose de sildenafil na mortalidade em adultos com HAP após a observação de um risco superior de mortalidade em doentes pediátricos a tomar uma dose elevada de sildenafil TID, com base no peso corporal, comparativamente a doentes a tomar uma dose mais baixa na extensão de longa duração do ensaio clínico pediátrico (ver a seguir População pediátrica – Hipertensão arterial pulmonar – Informação da extensão de longa duração).

Tratou-se de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos em 385 adultos com HAP. Os doentes foram atribuídos aleatoriamente segundo um rácio 1:1:1 para um de três grupos de dose (5 mg TID (4 vezes inferior à dose recomendada), 20 mg TID (dose recomendada) e 80 mg TID (4 vezes a dose recomendada)). No total, a maioria dos participantes nunca tinha recebido tratamento para a HAP (83,4%). Para a maioria dos participantes, a etiologia da HAP era idiopática (71,7%). A classe funcional da OMS mais frequente era a Classe III (57,7% dos participantes). Todos os três

grupos de tratamento estavam bem equilibrados em termos dos dados demográficos basais de história do estrato do tratamento da HAP e de etiologia da HAP, bem como das categorias de classe funcional da OMS.

As taxas de mortalidade foram 26,4% (n = 34) para a dose de 5 mg TID, 19,5% (n = 25) para a dose de 20 mg TID e 14,8% (n = 19) para a dose de 80 mg TID.

População pediátrica

Hipertensão arterial pulmonar

Um total de 234 indivíduos com idades entre 1-17 anos foi tratado num estudo de intervalo de dose, com grupo paralelo controlado por placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico. Os indivíduos (38% do sexo masculino e 62% do sexo feminino) tinham peso corporal ≥ 8 kg, e apresentavam hipertensão pulmonar primária (HPP) [33%], ou HPA secundária a cardiopatia congénita [desvio da circulação sistémica para a pulmonar 37%, reparação cirúrgica 30%]. Neste ensaio, 63 dos 234 (27%) doentes eram < 7 anos de idade (dose baixa de sildenafil = 2; dose média = 17; dose elevada = 28; placebo = 16) e 171 dos 234 (73%) doentes tinham 7 anos de idade ou mais (dose baixa de sildenafil = 40, dose média = 38; dose elevada = 49; placebo = 44). A maioria dos indivíduos era Classe Funcional I (75/234, 32%) ou II (120/234, 51%) da OMS, no início do estudo. Poucos doentes eram Classe III (35/234, 15%) ou IV (1/234, 0,4%); para alguns doentes (3/234, 1,3%), a Classe Funcional da OMS era desconhecida.

Os doentes não tinham recebido terapêutica prévia específica para a HPA e a utilização de prostaciclina, análogos da prostaciclina e antagonistas dos recetores da endotelina não foi permitida no estudo, assim como suplementos de arginina, nitratos, bloqueadores alfa e inibidores potente CYP450 3A4.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia de 16 semanas de tratamento crónico com sildenafil oral em indivíduos pediátricos para melhorar a capacidade de exercício medida pelo Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) em indivíduos que foram capazes de realizar o teste (n = 115). Os parâmetros de avaliação secundária incluíram monitorização hemodinâmica, avaliação de sintomas, classe funcional da OMS, alteração do tratamento de base, e avaliação da qualidade de vida.

Os indivíduos foram alocados a um dos três grupos de tratamento com sildenafil; esquema de Revatio administrado três vezes ao dia em doses baixas (10 mg), doses médias (10-40 mg) ou doses elevadas (20-80 mg), ou placebo. As doses administradas dentro de um grupo eram dependentes do peso corporal (ver secção 4.8). A proporção de indivíduos a tomar medicamentos de suporte no início do estudo (anticoagulantes, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e/ou oxigénio) foi semelhante no grupo de tratamento combinado do sildenafil (47,7%) e no grupo de tratamento com placebo (41,7%).

O parâmetro de avaliação primário foi a alteração percentual corrigida por placebo de VO_2 máximo desde o início do estudo até a semana 16, avaliado por testes TECP nos grupos de dose combinada (Tabela 2). Um total de 106 dos 234 (45%) indivíduos foram elegíveis para o teste TECP, que incluiu crianças ≥ 7 anos de idade e crianças capazes de realizar o teste. Crianças com < 7 anos (dose combinada de sildenafil = 47; placebo = 16) foram avaliadas apenas para os parâmetros de avaliação secundários. Os valores do pico de volume médio de oxigénio consumido (VO_2) no início do estudo foram comparáveis entre os grupos de tratamento com sildenafil (17,37-18,03 ml/kg/min), e ligeiramente superiores no grupo de tratamento placebo (20,02 ml/kg/min). Os resultados da análise principal (grupos de dose combinada vs. placebo) não foram estatisticamente significativos ($p = 0,056$) (ver Tabela 2). A diferença estimada entre a dose média de sildenafil e o placebo foi de 11,33% (IC 95%: 1,72 a 20,94) (ver Tabela 2).

Tabela 2: Alteração Percentual Corrigida por Placebo de VO₂ Máximo Desde o Início do Estudo por Grupo de Tratamento Ativo

Grupo de tratamento	Diferença estimada	Intervalo de confiança 95%
Grupo		
Dose baixa (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Dose média (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Dose elevada (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Grupos de dose combinada (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n=29 para o grupo placebo

Estimativas baseadas na análise ANCOVA com ajustes para as covariáveis pico de VO₂ no início do estudo, etiologia e grupo de peso

Foram observadas melhorias relacionadas com a dose com o índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) e pressão média arterial pulmonar (PmAP). Os grupos de sildenafil de dose média e dose elevada demonstraram reduções na PmAP, comparativamente ao placebo, de 18% (IC 95%: 2% a 32%) e 27% (IC 95%: 14% a 39%), respetivamente, enquanto que o grupo de dose baixa não apresentou diferença significativa em relação ao placebo (diferença de 2%). Os grupos de sildenafil de dose média e dose elevada demonstraram alterações na PmAP desde o início do estudo, comparativamente ao placebo, de -3,5 mmHg (IC 95%: -8,9, 1,9) e -7,3 mmHg (IC 95%: -12,4, -2,1), respetivamente; enquanto que o grupo de dose baixa mostrou pouca diferença em relação ao placebo (diferença de 1,6 mmHg). Foram observadas melhorias com o índice cardíaco com todos os três grupos de sildenafil superiores às do placebo, 10%, 4% e 15% para os grupos de dose baixa, média e alta, respetivamente.

Foram demonstradas melhorias significativas na classe funcional apenas em indivíduos com doses elevadas de sildenafil, comparativamente ao placebo. O *odds ratio* para os grupos de tratamento de doses baixas, médias e elevadas de sildenafil, em comparação com o placebo foi de 0,6 (IC 95%: 0,18, 2,01), 2,25 (IC 95%: 0,75, 6,69) e 4,52 (IC 95%: 1,56, 13,10), respetivamente.

Informação da extensão de longa duração

Dos 234 doentes pediátricos tratados no estudo de curta duração, controlado por placebo, 220 doentes entraram no estudo de extensão de longa duração. Os doentes que estavam no grupo placebo no estudo de curta duração, foram redistribuídos aleatoriamente para o tratamento com sildenafil; os doentes com peso corporal ≤ 20 kg entraram para os grupos de doses médias ou elevadas (1:1), enquanto que os doentes com peso > 20 kg entraram para os grupos de doses baixas, médias ou elevadas (1:1:1). Do total de 229 doentes que receberam sildenafil, encontravam-se, respetivamente, 55, 74 e 100 doentes nos grupos de doses baixas, médias e elevadas. Ao longo dos estudos de curta duração e de longa duração a duração global do tratamento, desde a fase inicial de dupla ocultação individual, variou entre 3 e 3129 dias. Na fase do grupo de tratamento com sildenafil, a duração média do tratamento com sildenafil foi de 1696 dias (excluindo os 5 doentes que receberam placebo em dupla ocultação e que não foram tratados no estudo de extensão a longo prazo).

A estimativa de sobrevivência de Kaplan-Meier ao 3º ano, em doentes com > 20 kg no peso no início do estudo, foi de 94%, 93% e 85% nos grupos com dose baixa, dose média e dose elevada, respetivamente; para doentes com ≤ 20 kg de peso no início do estudo, a sobrevivência estimada foi de 94% e 93% para doentes nos grupos de dose média e elevada, respetivamente (ver secções 4.4 e 4.8).

Durante a realização do estudo, foram notificadas 42 mortes no total, tanto durante o tratamento como notificadas durante o seguimento de sobrevivência. 37 mortes ocorreram antes da decisão do Comité de Avaliação de Dados de baixar a titulação dos doentes para uma dose menor, com base na observação de um desequilíbrio na mortalidade com o aumento das doses de sildenafil. Dessas 37

mortes, o número (%) de mortes foi de 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) e 22/100 (22%) respetivamente, nos grupos de doses baixas, médias e elevadas de sildenafil. Posteriormente, foram notificadas mais 5 mortes. As causas das mortes foram relacionadas com a HAP. Não se devem utilizar doses superiores ao recomendado em doentes pediátricos com HAP (ver secções 4.2 e 4.4).

O pico de VO_2 foi avaliado um ano após o início do estudo controlado com placebo. Entre os indivíduos tratados com sildenafil capazes de realizar o TECP, 59/114 doentes (52%) não mostraram qualquer deterioração no pico VO_2 desde o início do tratamento com sildenafil. Da mesma forma 191 de 229 indivíduos (83%) que receberam sildenafil mantiveram ou melhoraram a Classe Funcional da OMS na avaliação realizada ao fim de um ano.

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Foi realizado um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com dois braços, de grupos paralelos, controlado por placebo em 59 recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) ou insuficiência respiratória hipóxica (IRH) e em risco de HPPRN com um índice de oxigenação (IO) > 15 e < 60 . O parâmetro de avaliação primário foi avaliar a eficácia e a segurança de sildenafil IV quando adicionado a óxido nítrico inalado (NOi) comparativamente a NOi isolado.

Os parâmetros de avaliação coprimários eram a taxa de falha do tratamento, definido como a necessidade de tratamento adicional direcionado para a HPPRN, necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou morte durante o estudo; e o tempo em tratamento com NOi após o início do medicamento IV do estudo nos doentes sem falha do tratamento. A diferença entre as taxas de falha do tratamento não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento (27,6% e 20,0% no grupo de NOi + sildenafil IV e no grupo de NOi + placebo, respetivamente). Nos doentes sem falha do tratamento, o tempo médio em tratamento com NOi após o início do medicamento IV do estudo foi igual, aproximadamente 4,1 dias, para os dois grupos de tratamento.

Foram notificados acontecimentos adversos emergentes do tratamento e acontecimentos adversos graves em 22 (75,9%) e 7 (24,1%) participantes no grupo de tratamento com NOi + sildenafil IV, respetivamente, e em 19 (63,3%) e 2 (6,7%) participantes no grupo de tratamento com NOi + placebo, respetivamente. Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento notificados com mais frequência foram hipotensão (8 [27,6%] participantes), hipocaliemia (7 [24,1%] participantes), anemia e síndrome de abstinência medicamentosa (4 [13,8%] participantes cada) e bradicardia (3 [10,3%] participantes) no grupo de tratamento com NOi + sildenafil IV e pneumotórax (4 [13,3%] participantes), anemia, edema, hiperbilirrubinemia, aumento da proteína-C reativa e hipotensão (3 [10,0%] participantes cada) no grupo de tratamento com NOi + placebo (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O sildenafil é rapidamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas em 30 a 120 minutos (mediana de 60 minutos) após uma dose oral, quando em jejum. A biodisponibilidade oral absoluta média é de 41% (entre 25 e 63%). Após a administração oral de doses de sildenafil em três tomas diárias, a AUC e a C_{max} aumentam em proporção com a dose administrada dentro do intervalo de doses de 20-40 mg. Após a administração de doses orais de 80 mg, três vezes ao dia, observaram-se aumentos nos níveis plasmáticos do sildenafil ligeiramente maiores do que os proporcionais às doses administradas. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, a biodisponibilidade oral do sildenafil após a administração de 80 mg, três vezes ao dia, foi superior em 43%, em média, (IC90%: 27%-60%), quando comparado com as doses inferiores.

Quando se administra o sildenafil juntamente com alimentos, a taxa de absorção é reduzida, verificando-se um atraso médio de 60 minutos no t_{max} e uma diminuição média de 29% na C_{max} . Contudo, a extensão da absorção não é significativamente afetada (redução de 11% na AUC).

Distribuição

O volume de distribuição médio no estado estacionário (V_{ss}) para o sildenafil é de 105 l, o que é demonstrativo da sua distribuição nos tecidos. Após doses orais de 20 mg em três tomadas diárias, a média da concentração plasmática total máxima do sildenafil no estado estacionário aproxima-se de 113 ng/ml. O sildenafil e o seu principal metabolito em circulação, o N-desmetil, apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação às proteínas é independente das concentrações totais do fármaco.

Biotransformação

O sildenafil é depurado predominantemente pelas isoenzimas microsossomais hepáticas CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via menor). O principal metabolito em circulação resulta da N-desmetilação do sildenafil. Este metabolito tem um perfil de seletividade para a fosfodiesterase semelhante ao do sildenafil e uma potência *in vitro* para a PDE5 de aproximadamente 50% da observada com o fármaco inicial. O metabolito N-desmetil é metabolizado posteriormente, tendo uma semivida terminal de aproximadamente 4 h. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, a concentração plasmática do metabolito N-desmetil corresponde, aproximadamente, a 72% da concentração do sildenafil após a administração de 20 mg, três vezes ao dia (traduzindo-se numa contribuição de 36% para os efeitos farmacológicos do sildenafil). Desconhece-se o efeito subsequente na eficácia.

Eliminação

A depuração corporal total de sildenafil é de 41 l/h, com uma semivida terminal de 3-5 h. Após administração oral ou intravenosa, o sildenafil é excretado, sob a forma de metabolitos, predominantemente nas fezes (aproximadamente 80% da dose oral administrada) e em menor quantidade na urina (aproximadamente 13% da dose oral administrada).

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Idosos

Em voluntários idosos saudáveis (65 ou mais anos de idade), verificou-se uma redução na depuração do sildenafil, que resultou em concentrações plasmáticas do sildenafil e do metabolito ativo N-desmetil 90% superiores às observadas em voluntários saudáveis mais jovens (18 - 45 anos). Devido a diferenças na ligação às proteínas plasmáticas relacionadas com a idade, o correspondente aumento das concentrações plasmáticas de sildenafil na forma livre aproximou-se dos 40%.

Compromisso renal

Em voluntários com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina = 30 - 80 ml/min), a farmacocinética do sildenafil não se alterou após a administração de uma dose oral única de 50 mg. Em voluntários com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min), a depuração do sildenafil foi reduzida, resultando em aumentos médios da AUC e C_{max} de 100% e 88%, respetivamente, em comparação com voluntários da mesma idade sem compromisso renal. Além disso, os valores de AUC e C_{max} do metabolito N-desmetil aumentaram em 200% e 79%, respetivamente, em doentes com compromisso renal grave comparativamente aos indivíduos com uma função renal normal.

Compromisso hepático

Em voluntários com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh, classes A e B), a depuração do sildenafil foi reduzida, resultando em aumentos da AUC (85%) e C_{max} (47%), em comparação com voluntários da mesma idade sem compromisso hepático. Adicionalmente, os valores de AUC e C_{max} do metabolito N-desmetil estiveram significativamente aumentados em 154% e 87%, respetivamente, em doentes com cirrose comparativamente aos indivíduos com uma função hepática normal. A farmacocinética do sildenafil em doentes com compromisso hepático grave não foi estudada.

Farmacocinética da população

Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, as concentrações médias no estado estacionário foram 20-50% mais elevadas, considerando um intervalo de doses de 20-80 mg, três vezes ao dia, em comparação com voluntários saudáveis. Verificou-se uma duplicação da C_{min} comparativamente aos voluntários saudáveis. Ambas as observações sugerem uma redução da depuração e/ou um aumento da

biodisponibilidade oral do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, comparativamente aos voluntários saudáveis.

População pediátrica

A partir da análise do perfil farmacocinético do sildenafil em doentes envolvidos nos ensaios clínicos pediátricos, o peso corporal mostrou ser um bom indicador da exposição do medicamento em crianças. Os valores da concentração plasmática de semivida de sildenafil foram estimados entre 4,2 a 4,4 horas para um intervalo de 10 a 70 kg de peso corporal e não mostraram nenhuma diferença que aparecesse como clinicamente relevante. A C_{max} após uma dose oral única de 20 mg de sildenafil foi estimada em 49, 104 e 165 ng/ml para doentes com 70, 20 e 10 kg, respetivamente. A C_{max} após uma dose oral única de 10 mg de sildenafil foi estimada em 24, 53 e 85 ng/ml para doentes com 70, 20 e 10 kg, respetivamente. A T_{max} foi estimada em aproximadamente 1 hora e foi praticamente independente do peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano tendo como base os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade por administrações reiteradas, genotoxicidade e potencial carcinogénico, toxicidade na reprodução e desenvolvimento.

Nas crias de ratos às quais foram administrados 60 mg/kg de sildenafil no período pré e pós-natal, verificaram-se reduções na dimensão da ninhada, diminuição do peso dos animais no dia 1 e um decréscimo na sobrevivência ao dia 4. Estas observações ocorreram com exposições ao fármaco, cerca de cinquenta vezes superiores às esperadas no ser humano com a dose de 20 mg, três vezes ao dia. Foram observados efeitos em estudos não-clínicos com exposições suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, indicando pouca relevância clínica.

Não houve reações adversas, com possível relevância para a utilização clínica, observadas em animais com níveis de exposição clinicamente relevantes que também não foram observadas em estudos clínicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó para suspensão oral:

Sorbitol (E420)

Ácido cítrico anidro

Sucralose

Citrato de sódio (E331)

Goma xantana

Dióxido de titânio (E171)

Benzoato de sódio (E211)

Sílica coloidal anidra

Aroma de uva:

Maltodextrina

Concentrado de sumo de uva

Goma acácia

Concentrado de sumo de ananás

Ácido cítrico anidro

Aromatizante natural

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição, a suspensão oral é estável durante 30 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Suspensão oral

Conservar a temperatura inferior a 30°C ou no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco de vidro âmbar de 125 ml (com fecho com rosca em polipropileno) contém 32,27 g de pó para suspensão oral.

Após reconstituído, o frasco contém 112 ml de suspensão oral, dos quais 90 ml se destinam a ser doseados e administrados.

Tamanho da embalagem: 1 frasco.

Cada embalagem contém também um copo medida em polipropileno (graduado para indicar 30 ml), uma seringa para utilização oral doseadora (3 ml) em polipropileno com um êmbolo em PEAD e um adaptador de pressão para o frasco em PEBD.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Recomenda-se que o farmacêutico reconstitua a suspensão oral de Revatio antes de esta ser dispensada ao doente.

Instruções de reconstituição

Nota: Deve ser utilizado um volume total de 90 ml (3 x 30 ml) de água para reconstituir o conteúdo do frasco, independentemente da dose a ser tomada.

1. Bata no frasco para libertar o pó.
2. Retire a cápsula de fecho (tampa).

3. Meça 30 ml de água enchendo o copo medida (incluído na embalagem) até à linha de marca e despeje a água dentro do frasco. Utilizando o copo meça outros 30 ml de água e adicione ao frasco (figura 1).

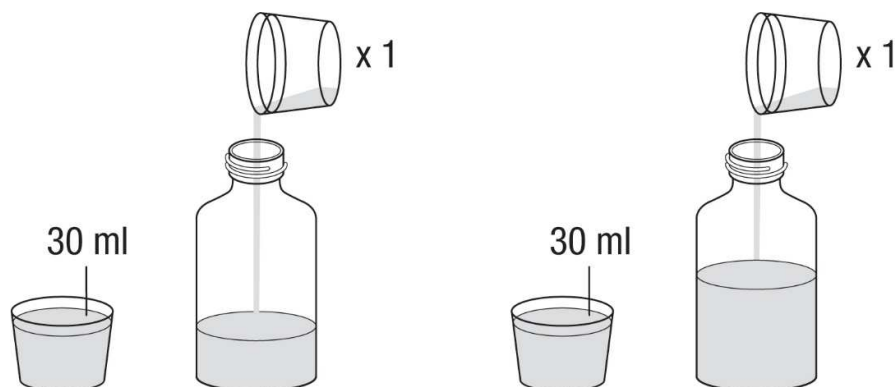


figura 1

4. Coloque a tampa e agite o frasco vigorosamente por um período mínimo de 30 segundos (figura 2).

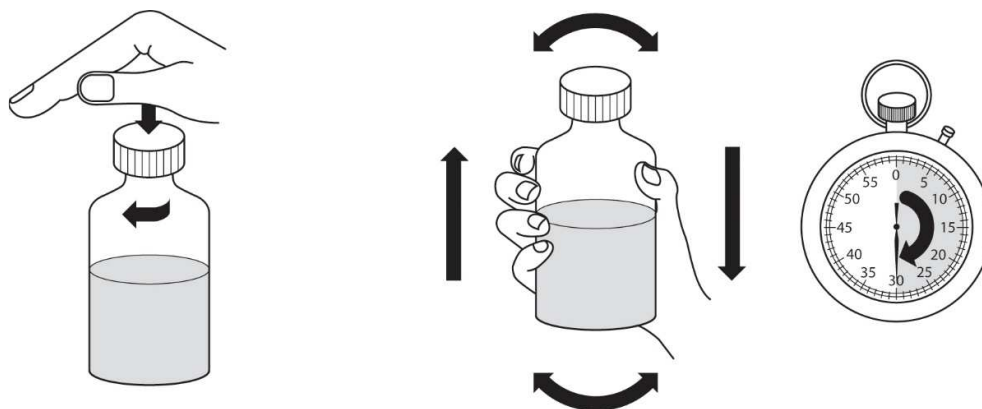


figura 2

5. Retire a tampa.
6. Utilizando o copo meça outros 30 ml e adicione ao frasco. Deve adicionar sempre um total de 90 ml (3 x 30 ml) de água, independentemente da dose a ser tomada (figura 3).

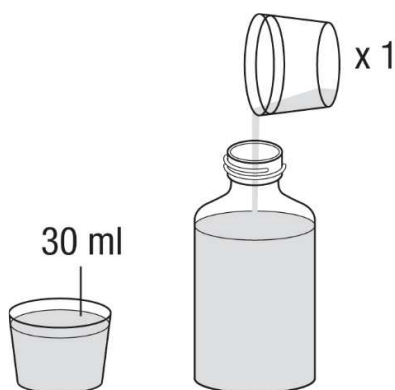


figura 3

7. Coloque a tampa e agite o frasco vigorosamente por um período mínimo de 30 segundos (figura 4).

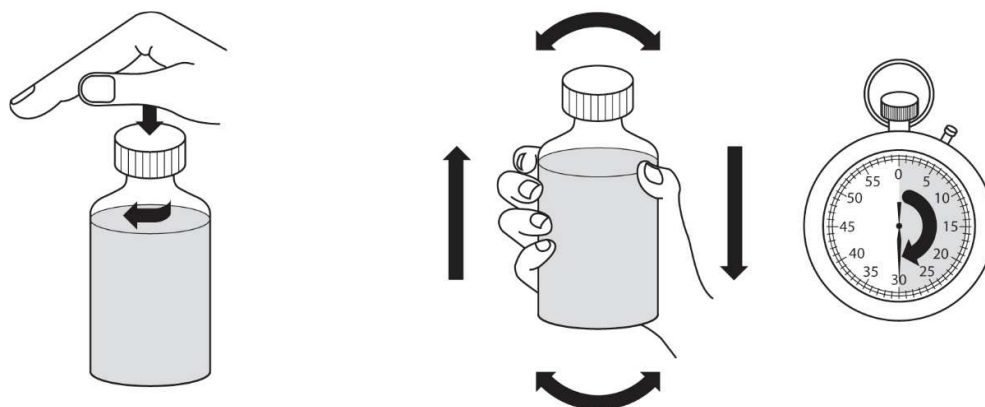


figura 4

8. Retire a tampa.
9. Pressione o adaptador para dentro do gargalo do frasco (como demonstrado abaixo na figura 5). O adaptador é fornecido para que possa retirar o medicamento do frasco com a seringa para utilização oral doseadora. Coloque a tampa no frasco.

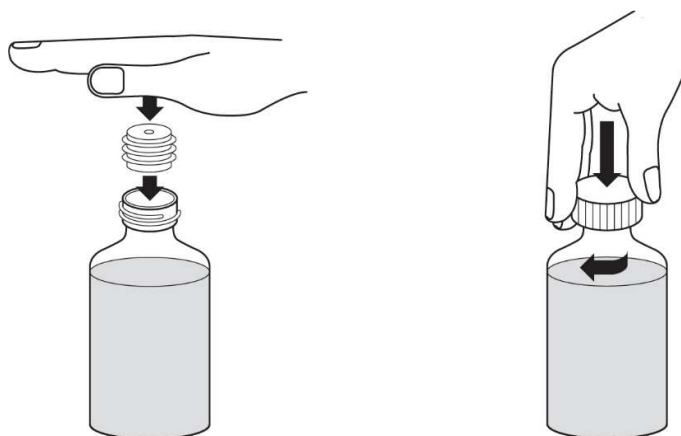


figura 5

10. Após reconstituição, o pó proporciona uma suspensão oral branca com sabor a uva. Escreva o prazo de validade da suspensão oral reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão oral reconstituída é de 30 dias após a data da sua reconstituição). A suspensão oral não utilizada deve ser eliminada ou devolvida ao seu farmacêutico após esta data.

Instruções de utilização

1. Antes de utilizar agite vigorosamente o frasco fechado da suspensão oral reconstituída por um período mínimo de 10 segundos. Retire a tampa (figura 6).

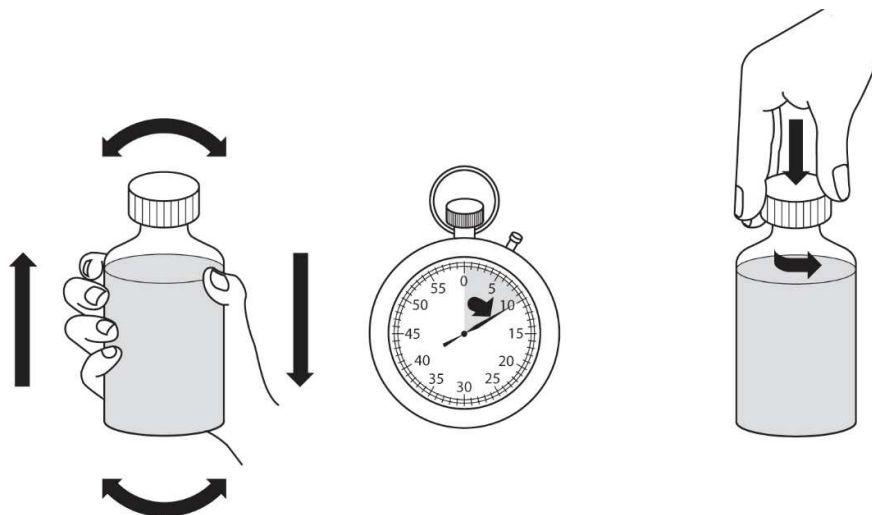


figura 6

2. Com o frasco em posição vertical, numa superfície direita, insira a seringa para utilização oral doseadora no adaptador (figura 7).

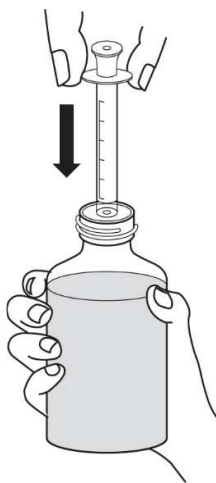


figura 7

3. Vire a o frasco ao contrário enquanto segura a seringa para utilização oral doseadora. Suavemente, puxe o êmbolo da seringa para utilização oral doseadora até à marca graduada que marca a sua dose (para uma dose de 10 mg retire 1 ml, para uma dose de 20 mg retire 2 ml). Para medir com precisão a dose, o topo do êmbolo deve estar em linha com a marca graduada apropriada da seringa para utilização oral doseadora (figura 8).

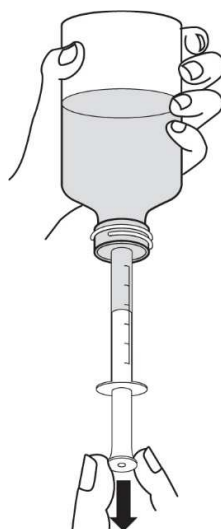


figura 8

4. Caso sejam observadas bolhas grandes, empurre suavemente o êmbolo para dentro da seringa. Isto vai forçar o medicamento a entrar no frasco. Repita novamente o passo 3.
5. Coloque o frasco em posição vertical com a seringa para utilização oral doseadora ainda na mesma posição. Remova a seringa para utilização oral doseadora de dentro do frasco.
6. Coloque a ponta da seringa dentro da boca. Aponte a ponta da seringa para utilização oral doseadora para o interior da bochecha. **SUAVENTEMENTE** empurre o êmbolo da seringa. Não esguiche o medicamento para fora rapidamente. Se o medicamento se destinar a uma criança, certifique-se de que a criança está sentada, ou está segura em posição vertical, antes de administrar o medicamento (figura 9).

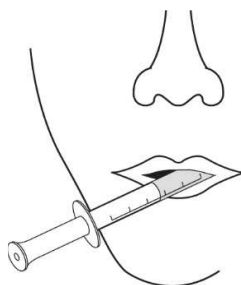


figura 9

7. Coloque a tampa no frasco, deixando o adaptador do frasco colocado. Lave a seringa para utilização oral doseadora como explicado abaixo.

Lavagem e arrumação da seringa

1. A seringa deve ser lavada após cada dose. Puxe o êmbolo para fora da seringa e lave com água ambas as partes.
2. Seque as duas partes. Coloque o êmbolo novamente na seringa. Guarde-o num local limpo e seguro juntamente com o medicamento.

Após reconstituição, a suspensão oral deve apenas ser administrada usando a seringa para utilização oral doseadora fornecida na embalagem. Consulte o folheto informativo para mais informações.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/318/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 2005
Data da última renovação: 23 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

20 mg comprimidos revestidos por película, 0.8 mg/ml solução injetável e 10 mg/ml pó para suspensão oral

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

20 mg comprimidos revestidos por película e 10 mg/ml pó para suspensão oral

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Hungria

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado uma PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO /CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revatio 20 mg comprimidos revestidos por película
sildenafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de sildenafil (sob a forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 comprimidos revestidos por película.
90 x 1 comprimidos revestidos por película.
300 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Revatio 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO/BLISTER**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revatio 20 mg comprimidos
sildenafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revatio 0,8 mg/ml solução injetável
sildenafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução contém 0,8 mg de sildenafil (sob a forma de citrato). Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 12,5 ml (10 mg de sildenafil sob a forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém glucose e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis 10 mg/12,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/318/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILE

Revatio 0,8 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revatio 0,8 mg/ml solução injetável
sildenafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução contém 0,8 mg de sildenafil (sob a forma de citrato). Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 12,5 ml (10 mg de sildenafil sob a forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém glucose e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis 10 mg/12,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/318/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revatio 10 mg/ml pó para suspensão oral
sildenafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após reconstituição, um frasco contém 1,12 g de sildenafil (sob a forma de citrato) com um volume final de 112 ml.
Cada ml de suspensão reconstituída contém 10 mg de sildenafil (sob a forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes incluindo sorbitol (E420) e benzoato de sódio (E211).
Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral
1 frasco
1 adaptador de pressão para o frasco, 1 copo medida e uma seringa oral doseadora

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem o frasco antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Instruções de reconstituição:

Bata levemente no frasco para soltar o pó e retire a tampa.

Adicionar um **total** de 90 ml de água (3 x 30 ml), **seguindo rigorosamente o folheto informativo**, assegurando que o frasco é vigorosamente agitado após adicionar 60 ml e dos restantes 30 ml. Retire a tampa novamente, coloque o adaptador no gargalo do frasco. Nota: Expira 30 dias após a reconstituição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Pó: Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após reconstituição: Conservar a temperatura inferior a 30°C ou no frigorífico a 2°C-8°C. Não congelar. Eliminar a suspensão oral remanescente 30 dias após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/318/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Revatio 10 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revatio 10 mg/ml pó para suspensão oral
sildenafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após reconstituição, um frasco contém 1,12 g de sildenafil (sob a forma de citrato) com um volume final de 112 ml.
Cada ml de suspensão reconstituída contém 10 mg de sildenafil (sob a forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes incluindo sorbitol (E420) e benzoato de sódio (E211).
Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem o frasco antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Instruções de reconstituição:

Bata levemente no frasco para soltar o pó e retire a tampa.

Adicionar um **total** de 90 ml de água (3 x 30 ml), **seguindo rigorosamente o folheto informativo**, assegurando que o frasco é vigorosamente agitado após adicionar 60 ml e dos restantes 30 ml. Retire a tampa novamente, coloque o adaptador no gargalo do frasco. Nota: Expira 30 dias após a reconstituição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Pó: Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após reconstituição: Conservar a temperatura inferior a 30°C ou no frigorífico a 2°C-8°C. Não congelar. Eliminar a suspensão oral remanescente 30 dias após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO OU LOGÓTIPO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Upjohn

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/318/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Revatio 20 mg comprimidos revestidos por película sildenafil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Revatio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Revatio
3. Como tomar Revatio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Revatio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Revatio e para que é utilizado

Revatio contém a substância ativa sildenafil que pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5).

Revatio reduz a pressão sanguínea nos pulmões através da dilatação dos vasos sanguíneos dos pulmões.

Revatio é utilizado no tratamento de adultos e de crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 1 e 17 anos com pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos dos pulmões (hipertensão arterial pulmonar).

2. O que precisa de saber antes de tomar Revatio

Não tome Revatio

- se tem alergia ao sildenafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar medicamentos que contenham nitratos, ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo (“poppers”). Estes medicamentos são frequentemente utilizados para alívio da dor no peito (ou angina de peito). Revatio pode provocar um aumento grave dos efeitos destes medicamentos. Informe o seu médico se está a tomar algum destes medicamentos. Se tem dúvidas, informe-se junto do seu médico ou farmacêutico.
- se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões devido à presença de coágulos). Os inibidores da PDE5, como o Revatio, demonstraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Se estiver a tomar riociguat ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico.
- se sofreu recentemente uma trombose (derrame cerebral), um ataque cardíaco ou se tem uma doença hepática grave ou a pressão arterial muito baixa (< 90/50 mmHg).

- se está a tomar algum medicamento para tratar infeções causadas por fungos tal como osetoconazol ou itraconazol ou medicamentos contendo ritonavir (para o VIH).
- se alguma vez teve perda de visão devido a um problema com o fluxo sanguíneo para o nervo do olho designado neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NOIA-NA).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Revatio se

- tem uma doença que causa um estreitamento ou bloqueio de uma veia nos pulmões e não de uma artéria.
- tem problemas cardíacos graves.
- tem problemas nas aurículas ou nos ventrículos do coração.
- tem pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos dos pulmões.
- tem pressão arterial baixa em repouso.
- tem perda de uma grande quantidade de fluidos (desidratação) que pode ocorrer quando transpira muito ou quando não bebe líquidos em quantidade suficiente. Pode ocorrer se está doente com febre, vômitos ou diarreia.
- tem uma doença ocular hereditária rara (retinite pigmentosa).
- tem uma alteração nos glóbulos vermelhos (anemia falciforme), cancro das células sanguíneas (leucemia), cancro da medula óssea (mieloma múltiplo) ou qualquer doença ou deformação do pénis.
- tem atualmente uma úlcera do estômago, um problema hemorrágico (tal como a hemofilia) ou um problema de perda de sangue pelo nariz.
- toma medicamentos para a disfunção erétil.

Quando foram utilizados inibidores PDE5, incluindo o sildenafil, para tratar a disfunção erétil (DE) masculina, foram notificados, com uma frequência desconhecida, os seguintes efeitos indesejáveis na visão: diminuição ou perda da visão parcial, súbita, temporária ou permanente em um ou em ambos os olhos.

Se teve diminuição súbita ou perda da visão **pare de tomar Revatio e contacte imediatamente o seu médico** (ver também secção 4).

Foram notificados casos de ereções prolongadas e por vezes dolorosas em doentes a tomar sildenafil. Se tiver uma ereção, que dure continuamente mais de 4 horas, **pare de tomar Revatio e contacte o seu médico imediatamente** (ver também secção 4).

Cuidados especiais a ter em doentes com problemas no fígado ou rins

Deve informar o seu médico se tem problemas nos rins ou fígado, pois poderá ser necessário ajustar a dose do seu medicamento.

Crianças

Revatio não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 1 ano.

Outros medicamentos e Revatio

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Medicamentos contendo nitratos, ou dadores de óxido nítrico tal como o nitrilo de amilo (“poppers”). Estes medicamentos são habitualmente utilizados para o alívio da angina de peito ou “dor no peito” (ver secção 2. O que precisa de saber antes de tomar Revatio)
- Se já estiver a tomar riociguat, informe o seu médico ou farmacêutico
- Tratamento para a hipertensão pulmonar (por ex., bosentano, iloprost)
- Medicamentos que contenham hipericão (produto à base de plantas), rifampicina (utilizado no tratamento de infeções bacterianas), carbamazepina, fenitoína e fenobarbital (utilizado, entre outros, no tratamento da epilepsia)

- Medicamentos que inibem a coagulação do sangue (por ex., a varfarina) embora estes não tenham resultado em nenhum efeito indesejável
- Medicamentos contendo eritromicina, claritromicina, telitromicina (estes são antibióticos utilizados no tratamento de certas infecções bacterianas), saquinavir (utilizado no tratamento do VIH) ou nefazodona (para o tratamento da depressão), pois poderá ser necessário ajustar a dose do medicamento
- Tratamento com bloqueadores alfa (por exemplo doxazosina) para o tratamento da pressão arterial elevada ou problemas da próstata, uma vez que a associação dos dois medicamentos pode causar sintomas que originam descida da pressão sanguínea (por ex., tonturas, sensação de desmaio).
- Medicamentos que contêm sacubitril/valsartan, utilizados para tratar a insuficiência cardíaca.

Revatio com alimentos e bebidas

Não deve beber sumo de toranja enquanto estiver em tratamento com Revatio.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Revatio não deve ser administrado durante a gravidez, exceto quando estritamente necessário.

Revatio não deve ser administrado a mulheres com potencial para engravidar a não ser que utilize métodos contraceptivos apropriados.

Revatio passa para o seu leite materno em níveis muito baixos e não é de esperar que seja nocivo para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Revatio pode provocar tonturas e alterações da visão. Deve estar consciente de como reage ao medicamento antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Revatio contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Revatio contém sódio

Revatio 20 mg comprimido contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Revatio

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Para adultos a dose recomendada é de 20 mg três vezes ao dia (administradas com 6 a 8 horas de intervalo). Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

Utilização em crianças e adolescentes

Para crianças e adolescentes com idades entre 1 e 17 anos de idade, a dose recomendada é de 10 mg, três vezes ao dia para crianças e adolescentes ≤ 20 kg ou de 20 mg três vezes ao dia para crianças e adolescentes > 20 kg, administrada com ou sem alimentos. Não deverão ser utilizadas doses mais elevadas em crianças. O medicamento deve apenas ser utilizado nos casos da administração de 20 mg, três vezes ao dia. Outras formas farmacêuticas podem ser mais apropriadas para administração a doentes ≤ 20 kg e doente mais jovens que não consigam engolir comprimidos.

Se tomar mais Revatio do que deveria

Não deve tomar mais medicamento do que o que o seu médico lhe indicou.

Se tomar mais medicamento do que lhe foi recomendado, contacte o seu médico imediatamente.

Tomar mais Revatio do que deveria pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis conhecidos.

Caso se tenha esquecido de tomar Revatio

Caso se tenha esquecido de tomar Revatio, tome a sua dose assim que se lembrar, depois continue a fazer o seu tratamento às horas habituais. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Revatio

Se parar repentinamente o tratamento com Revatio, poderá fazer com que os sintomas da doença se agravem. Não pare de tomar Revatio, a não ser que o seu médico lhe dê instruções para o fazer. O seu médico poderá dizer-lhe para reduzir gradualmente a sua dose durante alguns dias antes de parar completamente o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis deve parar de tomar Revatio e contactar o seu médico imediatamente (ver também secção 2):

- se tiver diminuição ou perda da visão súbita (frequência desconhecida).
- se tiver uma ereção que se prolonga por mais que 4 horas. Foram notificadas ereções prolongadas e por vezes dolorosas em homens após tomarem sildenafil (frequência desconhecida).

Adultos

Os efeitos indesejáveis notificados muito frequentemente (que podem afetar mais de 1 doente em cada 10) foram dor de cabeça, rubor (vermelhidão) facial, indigestão, diarreia e dor nos braços e pernas.

Efeitos indesejáveis notificados frequentemente (que podem afetar até 1 doente em cada 10) incluíram: infeção sob a pele, sintomas semelhantes aos da gripe, inflamação dos seios perinasais, número reduzido de células sanguíneas vermelhas (anemia), retenção de fluidos, dificuldade em dormir, ansiedade, enxaqueca, tremores, sensação de formigamento, sensação de queimadura, diminuição da sensibilidade ao toque, hemorragia da retina, efeitos na visão, visão turva, percepção aumentada da luz, efeitos na visualização de cores, irritação dos olhos, olhos vermelhos, vertigens, bronquite, sangramento nasal, nariz a pingar, tosse, nariz entupido, inflamação do estômago, gastroenterite, azia, hemorroidas, distensão abdominal, boca seca, queda de cabelo, vermelhidão da pele, suores noturnos, dor muscular, dor nas costas e aumento da temperatura corporal.

Efeitos indesejáveis notificados com pouca frequência (que podem afetar até 1 doente em cada 100), incluem: redução da acuidade visual, visão dupla, sensibilidade ocular anormal, hemorragia do pénis, presença de sangue no sêmen e/ou na urina e aumento mamário no homem.

Também foi comunicada a ocorrência de erupção na pele, diminuição ou perda súbita da audição e diminuição da pressão arterial (tensão arterial), com uma frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Crianças e adolescentes

Os seguintes acontecimentos adversos graves foram notificados frequentemente (podem afetar até 1 em 10 doentes): pneumonia, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca direita, choque relacionado com o coração, tensão arterial elevada nos pulmões, dor no peito, desmaio, infeção respiratória, bronquite, infeção viral no estômago e intestinos, infeções das vias urinárias e cáries dentárias.

Os seguintes acontecimentos adversos graves foram considerados relacionados com o tratamento e foram notificados pouco frequentemente (podem afetar até 1 em 100 doentes), reação alérgica (como

erupção na pele, inchaço do rosto, lábios e língua, pieira, dificuldade em respirar ou engolir), convulsões, batimento cardíaco irregular, deficiência auditiva, falta de ar, inflamação do trato digestivo, pieira devido a perturbações do fluxo de ar.

Os efeitos indesejáveis notificados muito frequentemente (podem afetar mais de 1 a 10 doentes) foram, dor de cabeça, vômitos, infeções da garganta, febre, diarreia, gripe e hemorragia nasal.

Os efeitos indesejáveis notificados frequentemente (podem afetar até 1 em 10 pessoas) foram náusea, aumento das ereções, pneumonia e nariz a pingar.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Revatio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Revatio

- A substância ativa é o sildenafil. Cada comprimido contém 20 mg de sildenafil (sob a forma de citrato).
- Os outros componentes são:
- Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, hidrogenofosfato de cálcio (anidro), croscarmellose sódica (ver secção 2 “Revatio contém sódio”), estearato de magnésio.
- Revestimento por película: hipromelose, dióxido de titânio (E 171), lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Revatio contém lactose”) e triacetato de glicerol.

Qual o aspeto de Revatio e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Revatio são brancos e de forma arredondada. Os comprimidos encontram-se marcados com “VLE” numa das faces e “RVT 20” na outra face. Os comprimidos são fornecidos em embalagens “blister” contendo 90 comprimidos, “blister” unidose perfurados com 90 x 1 comprimidos e em embalagens “blister” contendo 300 comprimidos. É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

ou

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België /Belgique / Belgien

Viatis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.
Tel: +351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Folheto informativo: Informação para o doente

Revatio 0,8 mg/ml solução injetável sildenafil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Revatio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Revatio
3. Como administrar Revatio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Revatio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Revatio e para que é utilizado

Revatio contém a substância ativa sildenafil que pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5).

Revatio reduz a pressão sanguínea nos pulmões através da dilatação dos vasos sanguíneos dos pulmões.

Revatio é utilizado no tratamento de adultos com pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos dos pulmões (hipertensão arterial pulmonar).

Revatio solução injetável é uma formulação alternativa de Revatio para doentes que temporariamente não podem tomar Revatio comprimidos.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Revatio

Não lhe deve ser administrado Revatio

- se tem alergia ao sildenafil ou a qualquer outro componente deste medicamento.
- se está a tomar medicamentos que contenham nitratos, ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo (“poppers”). Estes medicamentos são frequentemente utilizados para alívio da dor no peito (ou angina de peito). Revatio pode provocar um aumento grave dos efeitos destes medicamentos. Informe o seu médico se está a tomar algum destes medicamentos. Se tem dúvidas, informe-se junto do seu médico ou farmacêutico.
- se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões devido à presença de coágulos). Os inibidores da PDE5, como o Revatio, demonstraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Se estiver a tomar riociguat ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico.
- se sofreu recentemente uma trombose (derrame cerebral), um ataque cardíaco ou se tem uma doença hepática grave ou a pressão arterial muito baixa (< 90/50 mmHg).

- se está a tomar algum medicamento para tratar infeções causadas por fungos tal como o cetoconazol ou itraconazol ou medicamentos contendo ritonavir (para o VIH).
- se alguma vez teve perda de visão devido a um problema com o fluxo sanguíneo para o nervo do olho designado neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NOIA-NA).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Revatio se:

- tem uma doença que causa um estreitamento ou bloqueio de uma veia nos pulmões e não de uma artéria.
- tem problemas cardíacos graves.
- tem problemas nas aurículas ou nos ventrículos do coração.
- tem pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos dos pulmões.
- tem pressão arterial baixa em repouso.
- tem perda de uma grande quantidade de fluidos (desidratação) que pode ocorrer quando transpira muito ou quando não bebe líquidos em quantidade suficiente. Pode ocorrer se está doente com febre, vômitos ou diarreia.
- tem uma doença ocular hereditária rara (retinite pigmentosa).
- tem uma alteração nos glóbulos vermelhos (anemia falciforme), cancro das células sanguíneas (leucemia), cancro da medula óssea (mieloma múltiplo) ou qualquer doença ou deformação do pénis.
- tem atualmente uma úlcera do estômago, um problema hemorrágico (tal como a hemofilia) ou um problema de perda de sangue pelo nariz.
- toma medicamentos para a disfunção erétil.

Quando foram utilizados inibidores PDE5, incluindo o sildenafil, para tratar a disfunção erétil (DE) masculina, foram notificados, com uma frequência desconhecida, os seguintes efeitos indesejáveis na visão: diminuição ou perda da visão parcial, súbita, temporária ou permanente em um ou em ambos os olhos.

Se teve diminuição súbita ou perda da visão **pare de tomar Revatio e contacte imediatamente o seu médico** (ver também secção 4).

Foram notificados casos de ereções prolongadas e por vezes dolorosas em doentes a tomar sildenafil. Se tiver uma ereção, que dure continuamente mais de 4 horas, **pare de tomar Revatio e contacte o seu médico imediatamente** (ver também secção 4).

Cuidados especiais a ter em doentes com problemas no fígado ou rins

Deve informar o seu médico se tem problemas nos rins ou fígado, pois poderá ser necessário ajustar a dose do seu medicamento.

Crianças e adolescentes

Revatio não deve ser administrado a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Revatio

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Medicamentos contendo nitratos, ou dadores de óxido nítrico tal como o nitrilo de amilo (“poppers”). Estes medicamentos são habitualmente utilizados para o alívio da angina de peito ou “dor no peito” (ver secção 2. O que precisa de saber antes de tomar Revatio)
- Se já estiver a tomar riociguat, informe o seu médico ou farmacêutico
- Tratamento para a hipertensão pulmonar (por ex., bosentano, iloprost)
- Medicamentos que contenham hipericão (produto à base de plantas), rifampicina (utilizado no tratamento de infeções bacterianas), carbamazepina, fenitoína e fenobarbital (utilizado, entre outros, no tratamento da epilepsia)

- Medicamentos que inibem a coagulação do sangue (por ex., a varfarina) embora estes não tenham resultado em nenhum efeito indesejável
Medicamentos contendo eritromicina, claritromicina, telitromicina (estes são antibióticos utilizados no tratamento de certas infecções bacterianas), saquinavir (utilizado no tratamento do VIH) ou nefazodona (para o tratamento da depressão), pois poderá ser necessário ajustar a dose do medicamento
- Tratamento com bloqueadores alfa (por exemplo doxazosina) para o tratamento da pressão arterial elevada ou problemas da próstata, uma vez que a associação dos dois medicamentos pode causar sintomas que originam descida da pressão sanguínea (por ex., tonturas, sensação de desmaio).
- Medicamentos que contêm sacubitril/valsartan, utilizados para tratar a insuficiência cardíaca.

Revatio com alimentos e bebidas

Não deve beber sumo de toranja enquanto estiver em tratamento com Revatio.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento. Revatio não deve ser administrado durante a gravidez, exceto quando estritamente necessário.

Revatio não deve ser administrado a mulheres com potencial para engravidar a não ser que utilize métodos contraceptivos apropriados.

Revatio passa para o seu leite materno em níveis muito baixos e não é de esperar que seja nocivo para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Revatio pode provocar tonturas e alterações da visão. Deve estar consciente de como reage ao medicamento antes de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como administrar Revatio

Revatio é administrado como uma injeção intravenosa e vai ser sempre administrado por um médico ou enfermeiro. O seu médico irá determinar a duração do seu tratamento e a quantidade de Revatio solução injetável que irá receber diariamente e vai monitorizar a sua resposta e condição. A dose habitual é 10 ml (correspondente a 12,5 ml) três vezes ao dia.

A injeção intravenosa de Revatio ser-lhe-á administrada em vez dos seus comprimidos de Revatio.

Se receber mais Revatio do que deveria

Se está preocupado que lhe pode ter sido administrado demasiado Revatio, deverá informar o seu médico ou enfermeiro imediatamente. Tomar mais Revatio do que deveria pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis conhecidos.

Caso tenha esquecido uma dose Revatio

Uma vez que este medicamento lhe será administrado sob cuidadosa supervisão médica, é pouco provável que não lhe tenha sido administrada uma dose. No entanto, deverá informar o seu médico ou farmacêutico se pensar que não lhe foi administrada uma dose.

Não administre uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Se parar de utilizar Revatio

Se parar repentinamente o tratamento com Revatio, poderá fazer com que os sintomas da doença se agravem. O seu médico poderá reduzir gradualmente a sua dose durante alguns dias antes de parar completamente o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis deve parar de tomar Revatio e contactar o seu médico imediatamente (ver também secção 2):

- se tiver diminuição ou perda da visão súbita (frequência desconhecida).
- se tiver uma ereção que se prolonga por mais que 4 horas. Foram notificadas ereções prolongadas e por vezes dolorosas em homens após tomarem sildenafil (frequência desconhecida).

Adultos

Os efeitos indesejáveis notificados num ensaio clínico com Revatio intravenoso foram semelhantes aos notificados em ensaios clínicos com Revatio comprimidos. Em ensaios clínicos os efeitos indesejáveis notificados frequentemente (que podem afetar até 1 em 10 doentes) foram rubor facial (vermelhidão), dor de cabeça, pressão arterial baixa e náuseas.

Em ensaios clínicos os efeitos indesejáveis notificados frequentemente (que podem afetar até 1 em 10 doentes) por doentes com hipertensão arterial pulmonar foram rubor facial e náuseas.

Nos ensaios clínicos com Revatio comprimidos, os efeitos indesejáveis notificados muito frequentemente (que podem afetar mais de 1 em 10 doentes) foram dor de cabeça, rubor (vermelhidão) facial, indigestão, diarreia e dor nos braços e pernas.

Outros efeitos indesejáveis notificados frequentemente (que podem afetar até 1 em 10 doentes) incluíram: infeção sob a pele, sintomas semelhantes aos da gripe, inflamação dos seios perinasais, número reduzido de células sanguíneas vermelhas (anemia), retenção de fluidos, dificuldade em dormir, ansiedade, enxaqueca, tremores, sensação de formigueiro, sensação de queimadura, diminuição da sensibilidade ao toque, hemorragia da retina, efeitos na visão, visão turva, percepção aumentada da luz, efeitos na visualização de cores, irritação dos olhos, olhos vermelhos, vertigens, bronquite, sangramento nasal, nariz a pingar, tosse, nariz entupido, inflamação do estômago, gastroenterite, azia, hemorroidas, distensão abdominal, boca seca, queda de cabelo, vermelhidão da pele, suores noturnos, dor muscular, dor nas costas e aumento da temperatura corporal.

Efeitos indesejáveis notificados com pouca frequência (que podem afetar até 1 em 100 doentes), incluem: redução da acuidade visual, visão dupla, sensibilidade ocular anormal, hemorragia do pénis, presença de sangue no sêmen e/ou na urina e aumento mamário no homem.

Também foi comunicada a ocorrência de erupção na pele, diminuição ou perda súbita da audição e diminuição da pressão arterial (tensão arterial), com uma frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Revatio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetável e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Revatio não requer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Revatio

A substância ativa é o sildenafil. Cada ml de solução contém 0,8 mg de sildenafil (sob a forma de citrato). Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 10 mg de sildenafil (sob a forma de citrato). Os outros componentes são glucose e água para injetáveis.

Qual o aspeto de Revatio e conteúdo da embalagem

Cada embalagem de Revatio solução injetável contém um frasco para injetáveis de 20 ml de vidro incolor, fechado com borracha clorobutílica e selo de alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België /Belgique / Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Lietuva

Viatis UAB

Tel: + 370 52051288

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

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

Norge

Viatri AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.
Tel: +351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Folheto informativo: Informação para o doente

Revatio 10 mg/ml pó para suspensão oral sildenafil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Revatio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Revatio
3. Como tomar Revatio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Revatio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Revatio e para que é utilizado

Revatio contém a substância ativa sildenafil que pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5).

Revatio reduz a pressão sanguínea nos pulmões através da dilatação dos vasos sanguíneos dos pulmões.

Revatio é utilizado no tratamento de adultos e de crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 1 e 17 anos com pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos dos pulmões (hipertensão arterial pulmonar).

2. O que precisa de saber antes de tomar Revatio

Não tome Revatio

- Se tem alergia ao sildenafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se está a tomar medicamentos que contenham nitratos, ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo (“poppers”). Estes medicamentos são frequentemente utilizados para alívio da dor no peito (“angina de peito”). Revatio pode provocar um aumento grave dos efeitos destes medicamentos. Informe o seu médico se está a tomar algum destes medicamentos. Se tem dúvidas, informe-se junto do seu médico ou farmacêutico.
- se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões devido à presença de coágulos). Os inibidores da PDE5, como o Revatio, demonstraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Se estiver a tomar riociguat ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico.
- Se sofreu recentemente uma trombose (derrame cerebral), um ataque cardíaco ou se tem uma doença hepática grave ou a pressão arterial muito baixa (< 90/50 mmHg).

- Se está a tomar algum medicamento para tratar infeções causadas por fungos tal como o cetoconazol ou o itraconazol ou medicamentos contendo ritonavir (para o VIH).
- Se alguma vez teve perda de visão devido a um problema com o fluxo sanguíneo para o nervo do olho designado neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NOIA-NA).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Revatio se:

- tem uma doença que causa um estreitamento ou bloqueio de uma veia nos pulmões e não de uma artéria.
- tem problemas cardíacos graves.
- tem problemas nas aurículas ou nos ventrículos do coração.
- tem pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos dos pulmões.
- tem pressão arterial baixa em repouso.
- tem perda de uma grande quantidade de fluidos (desidratação) que pode ocorrer quando transpira muito ou quando não bebe líquidos em quantidade suficiente. Pode ocorrer se está doente com febre, vômitos ou diarreia.
- tem uma doença ocular hereditária rara (retinite pigmentosa).
- tem uma alteração nos glóbulos vermelhos (anemia falciforme), cancro das células sanguíneas (leucemia), cancro da medula óssea (mieloma múltiplo) ou qualquer doença ou deformação do pénis.
- tem atualmente uma úlcera do estômago, um problema hemorrágico (tal como a hemofilia) ou um problema de perda de sangue pelo nariz.
- toma medicamentos para a disfunção erétil.

Quando utilizado para tratar a disfunção erétil (DE) masculina, foram notificados com uma frequência desconhecida os seguintes efeitos indesejáveis na visão, com os inibidores PDE5, incluindo o sildenafil: diminuição ou perda da visão parcial, súbita, temporária ou permanente em um ou em ambos os olhos.

Se teve diminuição súbita ou perda da visão **pare de tomar Revatio e contacte imediatamente o seu médico** (ver também secção 4).

Foram notificados casos de ereções prolongadas e por vezes dolorosas em doentes a tomar sildenafil. Se tiver uma ereção, que dure continuamente mais de 4 horas, **pare de tomar Revatio e contacte o seu médico imediatamente** (ver também secção 4).

Cuidados especiais a ter em doentes com problemas no fígado ou rins

Deve informar o seu médico se tem problemas nos rins ou fígado, pois poderá ser necessário ajustar a dose do seu medicamento.

Crianças

Revatio não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 1 ano.

Outros medicamentos e Revatio

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Medicamentos contendo nitratos, ou dadores de óxido nítrico tal como o nitrilo de amilo (“poppers”). Estes medicamentos são habitualmente utilizados para o alívio da angina de peito ou “dor no peito” (ver secção 2. O que precisa de saber antes de tomar Revatio)
- Se já estiver a tomar riociguat, informe o seu médico ou farmacêutico
- Tratamento para a hipertensão pulmonar (por ex., bosentano, iloprost)
- Medicamentos que contenham hipericão (produto à base de plantas), rifampicina (utilizado no tratamento de infeções bacterianas), carbamazepina, fenitoína e fenobarbital (utilizado, entre outros, no tratamento da epilepsia)
- Medicamentos que inibem a coagulação do sangue (por ex., a varfarina) embora estes não tenham resultado em nenhum efeito indesejável

- Medicamentos contendo eritromicina, claritromicina, telitromicina (estes são antibióticos utilizados no tratamento de certas infecções bacterianas), saquinavir (utilizado no tratamento do VIH) ou nefazodona (para o tratamento da depressão), pois poderá ser necessário ajustar a dose do medicamento
- Tratamento com bloqueadores alfa (por exemplo doxazosina) para o tratamento da pressão arterial elevada ou problemas da próstata, uma vez que a associação dos dois medicamentos pode causar sintomas que originam descida da pressão sanguínea (por ex., tonturas, sensação de desmaio).
- Medicamentos que contêm sacubitril/valsartan, utilizados para tratar a insuficiência cardíaca.

Revatio com alimentos e bebidas

Não deve beber sumo de toranja enquanto estiver em tratamento com Revatio.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Revatio não deve ser administrado durante a gravidez, exceto quando estritamente necessário.

Revatio não deve ser administrado a mulheres com potencial para engravidar a não ser que utilize métodos contraceptivos apropriados.

Revatio passa para o seu leite materno em níveis muito baixos e não é de esperar que seja nocivo para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Revatio pode provocar tonturas e afetar a sua visão. Deve estar consciente de como reage ao medicamento antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Revatio contém sorbitol

Revatio 10 mg/ml pó para suspensão oral contém 250 mg de sorbitol por ml de suspensão oral reconstituída.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho tem) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento.

Revatio contém benzoato de sódio

Revatio 10 mg/ml pó para suspensão oral contém 1 mg de benzoato de sódio por ml de suspensão oral reconstituída. O benzoato de sódio pode aumentar os níveis da substância chamada bilirrubina. Níveis elevados de bilirrubina podem levar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) e também pode levar a problemas no cérebro (encefalopatia) em bebés recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

Revatio contém sódio

Revatio 10 mg/ml pó para suspensão oral contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml de suspensão oral reconstituída, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Revatio

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada para adultos é de 20 mg três vezes ao dia (administradas com 6 a 8 horas de intervalo). A suspensão pode ser tomada com ou sem alimentos.

Utilização em crianças e adolescentes

Para crianças e adolescentes com idades entre 1 e 17 anos, a dose recomendada é de 10 mg (1 ml de suspensão oral), três vezes ao dia para crianças e adolescentes com peso igual ou inferior a 20 kg ou de

20 mg (2 ml de suspensão oral) três vezes ao dia para crianças e adolescentes com peso superior a 20 kg, administrada com ou sem alimentos. Não deverão ser utilizadas doses mais elevadas em crianças.

A suspensão oral deve ser agitada vigorosamente por um período mínimo de 10 segundos antes de ser utilizada.

Instruções para a reconstituição da suspensão oral

Recomenda-se que seja o farmacêutico a reconstituir (preparar) a suspensão oral antes de esta lhe ser entregue.

Quando reconstituída, a suspensão oral encontra-se sob a forma líquida. Se o pó não está reconstituído, deve reconstituir a suspensão oral seguindo as instruções abaixo indicadas.

Nota: Deve ser utilizado um volume total de 90 ml (3 x 30 ml) de água para reconstituir o conteúdo do frasco, independentemente da dose a ser tomada.

1. Bata no frasco para libertar o pó.
2. Retire a cápsula de fecho (tampa).
3. Meça 30 ml de água enchendo o copo medida (incluído na embalagem) até à linha de marca e despeje a água para dentro do frasco. Utilizando o copo meça outros 30 ml de água e adicione ao frasco. (figura 1).

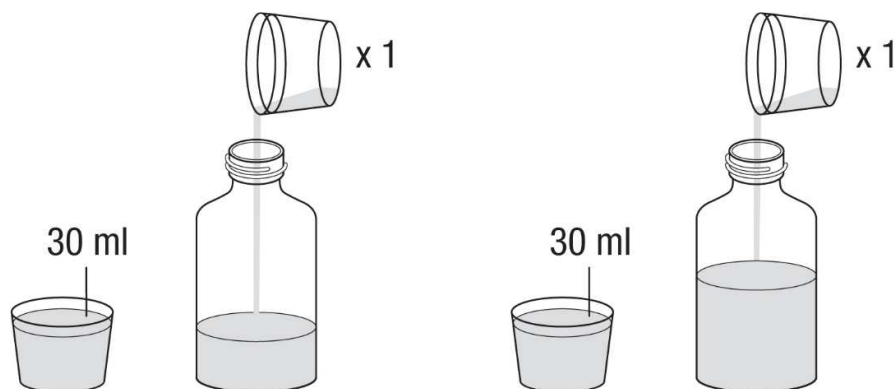


figura 1

4. Coloque a tampa e agite o frasco vigorosamente por um período mínimo de 30 segundos. (figura 2)

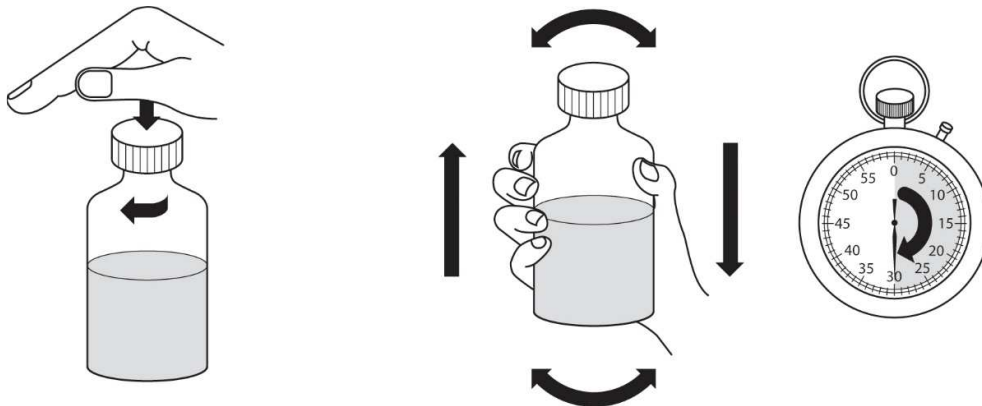


figura 2

5. Retire a tampa.
6. Utilizando o copo meça outros 30 ml de água e adicione ao frasco. Deve adicionar sempre um total de 90 ml (3 x 30 ml) de água, independentemente da dose a ser tomada. (figura 3)

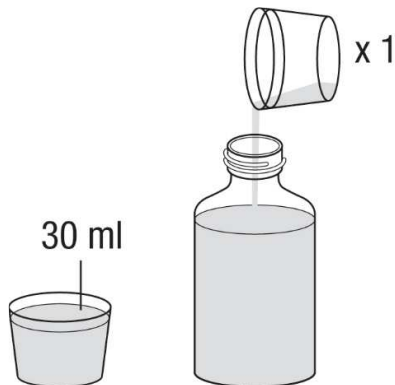


figura 3

7. Coloque a tampa e agite o frasco vigorosamente por um período mínimo de 30 segundos. (figura 4)

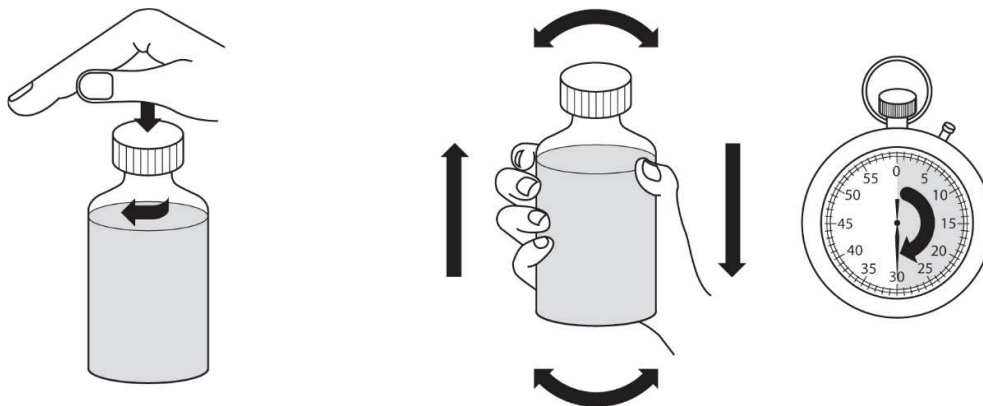


figura 4

8. Retire a tampa.
9. Pressione o adaptador para dentro do gargalo do frasco (como demonstrado abaixo na figura 5). O adaptador é fornecido para que possa retirar o medicamento do frasco com a seringa para utilização oral doseadora. Coloque a tampa no frasco.

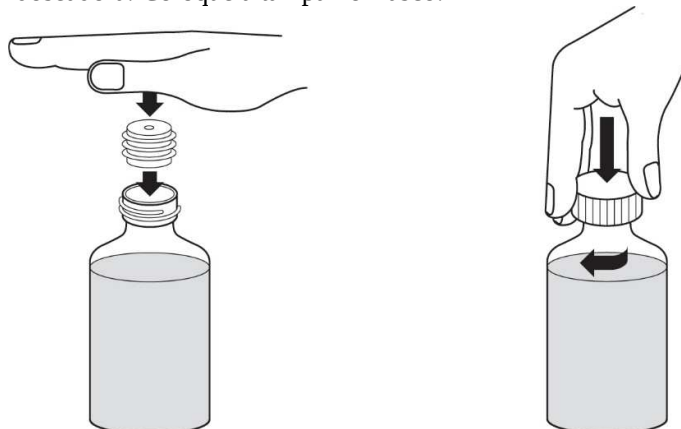


figura 5

10. Escreva o prazo de validade da suspensão oral reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão oral reconstituída é de 30 dias após a data da sua reconstituição). A suspensão oral não utilizada deve ser eliminada ou devolvida ao seu farmacêutico após esta data.

Instruções de utilização

O seu farmacêutico deve aconselhá-lo sobre como medir o medicamento utilizando a seringa para utilização oral doseadora incluída na embalagem. Após reconstituição, a suspensão oral deve ser apenas administrada utilizando a seringa para utilização oral doseadora incluída em cada embalagem. Consulte as instruções abaixo antes de tomar a suspensão oral.

1. Antes de utilizar, agite vigorosamente o frasco fechado da suspensão oral reconstituída por um período mínimo de 10 segundos. Retire a tampa. (figura 6)

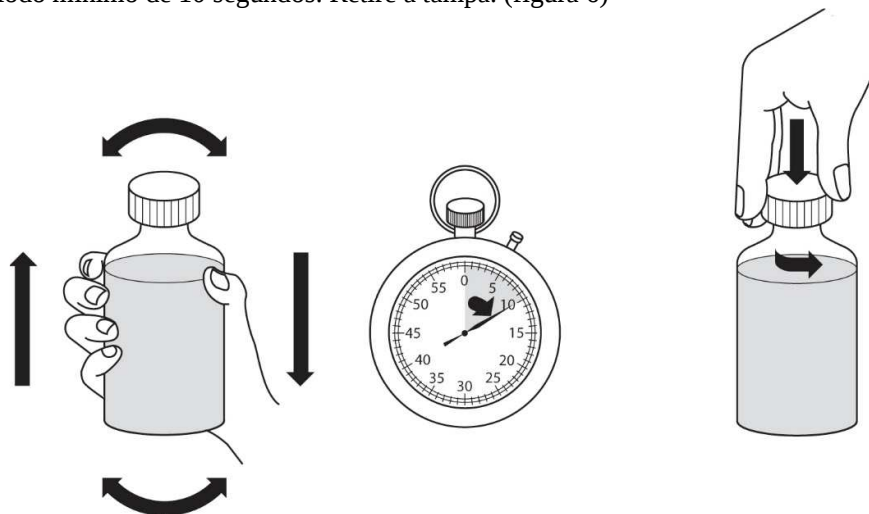


figura 6

2. Com o frasco em posição vertical, numa superfície direita, insira a extremidade da seringa para utilização oral doseadora no adaptador. (figura 7)

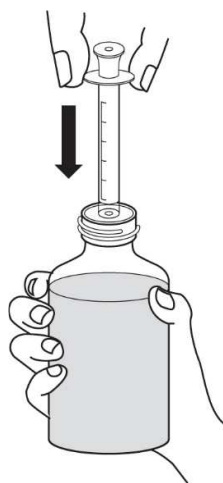


figura 7

3. Vire a o frasco ao contrário enquanto segura a seringa para utilização oral doseadora. Suavemente, puxe o êmbolo da seringa para utilização oral doseadora até à marca graduada que marca a sua dose (para uma dose de 10 mg retire 1 ml, para uma dose de 20 mg retire 2 ml). Para medir com precisão a dose, o topo do êmbolo deve estar em linha com a marca graduada apropriada da seringa para utilização oral doseadora. (figura 8)

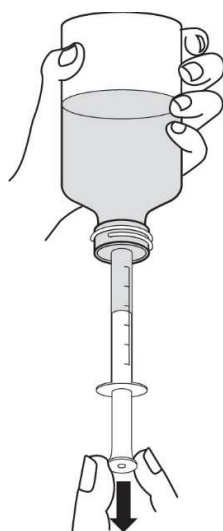


figura 8

4. Caso sejam observadas bolhas grandes, empurre suavemente o êmbolo para dentro da seringa. Isto vai forçar o medicamento a entrar no frasco. Repita novamente o passo 3.
5. Coloque o frasco em posição vertical com a seringa para utilização oral doseadora ainda na mesma posição. Remova a seringa para utilização oral doseadora do frasco.
6. Coloque a ponta da seringa dentro da boca. Aponte a ponta da seringa para utilização oral doseadora para o interior da bochecha. **SUAVEMENTE** empurre o êmbolo da seringa. Não esguiche o medicamento para fora rapidamente. Se o medicamento se destinar a uma criança, certifique-se de que a criança está sentada, ou está segura em posição vertical, antes de administrar o medicamento. (figura 9)

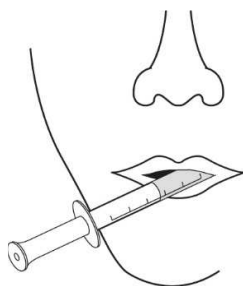


figura 9

7. Coloque a tampa no frasco, deixando o adaptador do frasco colocado. Lave a seringa para utilização oral doseadora como explicado abaixo.

Lavagem e arrumação da seringa

1. A seringa deve ser lavada após cada dose. Puxe o êmbolo para fora da seringa e lave com água ambas as partes.
2. Seque as duas partes. Coloque o êmbolo novamente na seringa. Guarde num local limpo e seguro juntamente com o medicamento.

Se tomar mais Revatio do que deveria

Não deve tomar mais medicamento do que o que o seu médico lhe indicou.

Se tomar mais medicamento do que lhe foi recomendado, contacte o seu médico imediatamente.

Tomar mais Revatio do que deveria pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis conhecidos.

Caso se tenha esquecido de tomar Revatio

Caso se tenha esquecido de tomar Revatio, tome a sua dose assim que se lembrar, depois continue a fazer o seu tratamento às horas habituais. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Revatio

Se parar repentinamente o tratamento com Revatio, poderá fazer com que os sintomas da doença se agravem. Não pare de tomar Revatio, a não ser que o seu médico lhe dê instruções para o fazer. O seu médico poderá dizer-lhe para reduzir gradualmente a sua dose durante alguns dias antes de parar completamente o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis deve parar de tomar Revatio e contactar o seu médico imediatamente (ver também secção 2):

- se tiver diminuição ou perda da visão súbita (frequência desconhecida).
- se tiver uma ereção que se prolonga por mais que 4 horas. Foram notificadas ereções prolongadas e por vezes dolorosas em homens após tomarem sildenafil (frequência desconhecida).

Adultos

Os efeitos indesejáveis notificados muito frequentemente (que podem afetar mais de 1 doente em cada 10) foram dor de cabeça, rubor (vermelhidão) facial, indigestão, diarreia e dor nos braços e pernas.

Efeitos indesejáveis notificados frequentemente (que podem afetar até 1 doente em cada 10) incluíram: infecção sob a pele, sintomas semelhantes aos da gripe, inflamação dos seios perinasais, número reduzido de células sanguíneas vermelhas (anemia), retenção de fluidos, dificuldade em dormir, ansiedade, enxaqueca, tremores, sensação de formigamento, sensação de queimadura, diminuição da sensibilidade ao toque, hemorragia na parte posterior dos olhos, efeitos na visão, visão turva e sensibilidade à luz, efeitos na visualização de cores, irritação dos olhos, olhos vermelhos, vertigens, bronquite, sangramento nasal, nariz a pingar, tosse, nariz entupido, inflamação do estômago, gastroenterite, azia, hemorroidas, distensão abdominal, boca seca, queda de cabelo, vermelhidão da pele, suores noturnos, dor muscular, dor nas costas e aumento da temperatura corporal.

Efeitos indesejáveis notificados com pouca frequência (que podem afetar até 1 doente em cada 100) incluem: redução da acuidade visual, visão dupla, sensação anormal no olho, hemorragia do pênis, presença de sangue no sêmen e/ou na urina e aumento mamário no homem.

Também foi notificada a ocorrência de erupção na pele, diminuição ou perda súbita da audição e diminuição da pressão arterial (tensão arterial) com uma frequência desconhecida (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Crianças e adolescentes

Os seguintes acontecimentos adversos graves foram notificados frequentemente (podem afetar até 1 em 10 doentes): pneumonia, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca direita, choque relacionado com o coração, tensão arterial elevada nos pulmões, dor no peito, desmaio, infecção respiratória, bronquite, infecção viral no estômago e intestinos, infecções das vias urinárias e cáries dentárias.

Os seguintes acontecimentos adversos graves foram considerados relacionados com o tratamento e foram notificados pouco frequentemente (podem afetar até 1 em 100 doentes), reação alérgica (como erupção na pele, inchaço do rosto, lábios e língua, pieira, dificuldade em respirar ou engolir), convulsões, batimento cardíaco irregular, deficiência auditiva, falta de ar, inflamação do trato digestivo, pieira devido a perturbações do fluxo de ar.

Os efeitos indesejáveis notificados muito frequentemente (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) foram dor de cabeça, vômitos, infecções da garganta, febre diarreia, gripe e hemorragia nasal.

Os efeitos indesejáveis notificados frequentemente (podem afetar até 1 em 10 pessoas) foram náusea, aumento das ereções, pneumonia e nariz a pingar.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Revatio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Pó

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Suspensão oral reconstituída

Conservar a temperatura inferior a 30°C ou no frigorífico a 2°C-8°C. Não congelar. Eliminar a suspensão oral remanescente 30 dias após a reconstituição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Revatio

- A substância ativa é o sildenafil (sob a forma de citrato de sildenafil).
- Após reconstituição, cada ml de suspensão oral contém 10 mg de sildenafil (sob a forma de citrato).
- Um frasco de suspensão oral reconstituída (112 ml) contém 1,12 g de sildenafil (sob a forma de citrato).
- Os outros componentes são: Pó para suspensão oral: sorbitol (E420) (ver seção 2 “Revatio contém sorbitol”), ácido cítrico (anidro), sucralose, citrato de sódio (E331) (ver seção 2 “Revatio contém sódio”), goma xantana, dióxido de titânio (E171), benzoato de sódio (E211) (ver seção 2 “Revatio contém benzoato de sódio” e “Revatio contém sódio”), sílica coloidal anidra; Aroma de uva: maltodextrina, concentrado de sumo de uva, goma acácia, concentrado de sumo de ananás, ácido cítrico anidro, aromatizante natural.

Qual o aspeto de Revatio e conteúdo da embalagem

Revatio é fornecido como um pó branco a esbranquiçado para suspensão oral, originando uma suspensão oral branca com sabor a uva, quando reconstituído com água.

Um frasco de vidro âmbar de 125 ml (com fecho com rosca em polipropileno) contém 32,27 g de pó para suspensão oral.

Após reconstituição, o frasco contém 112 ml de suspensão oral, dos quais 90 ml se destinam a ser doseados e administrados.

Tamanho da embalagem: 1 frasco.

Cada embalagem contém também um copo medida em polipropileno (graduado para indicar 30 ml), uma seringa para utilização oral doseadora (3 ml) em polipropileno com um êmbolo em PEAD e um adaptador de pressão para o frasco em PEBD.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

ou

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België /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

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti

Viatrix OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatrix Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatrix Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatrix Pharma S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija**Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatrix 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

Viatrix AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatrix Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Viatrix Healthcare, Lda.

Tel: +351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.