Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Revatio cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/000638/N/0112).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revatio>

**ANEXA I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Revatio 20 mg comprimate filmate

1. **COMPOZIŢIE CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conţine sildenafil 20 mg (sub formă de citrat).

Excipienţi cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conţine, de asemenea, lactoză 0,7 mg.

Pentru lista completă a excipienţilor, vezi pct. 6.1.

1. **FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Comprimate filmate albe, rotunde, biconvexe, marcate cu ,,VLE” pe o faţă şi cu ,,RVT 20” pe cealaltă.

1. **DATE CLINICE**
   1. **Indicaţii terapeutice**

Adulţi

Tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcţională II şi III conform clasificării OMS, pentru ameliorarea capacităţii de efort. Eficacitatea a fost demonstrată pentru hipertensiunea pulmonară primară şi hipertensiunea pulmonară asociată bolilor de ţesut conjunctiv.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul copiilor şi adolescenţilor cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani cu hipertensiune arterială pulmonară. Eficacitatea din punct de vedere al îmbunătăţirii capacităţii de efort sau a hemodinamicii pulmonare a fost demonstrată în hipertensiune pulmonară primară şi hipertensiune pulmonară asociată cu o afecţiune cardiacă congenitală (vezi pct. 5.1).

**4.2. Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie început şi monitorizat doar de către un medic cu experienţă în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. În cazul agravării stării clinice, chiar dacă tratamentul cu Revatio este urmat, trebuie avute în vedere alte metode de tratament.

Doze

*Adulţi*

Doza recomandată este de 20 mg, de trei ori pe zi. Medicii trebuie să sfătuiască pacienţii care uită să ia Revatio, să ia o doză cât mai curând posibil şi apoi să continue cu doza normală. Pacienţii nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

*Copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani)*

Pentru copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani, doza recomandată la pacienţi cu greutatea ≤ 20 kg este 10 mg de trei ori pe zi şi pentru pacienţi cu greutatea > 20 kg este 20 mg de trei ori pe zi. Nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate la copii şi adolescenţi cu HAP (de asemenea vezi pct. 4.4 şi 5.1). Comprimatele de 20 mg nu trebuie utilizate în cazurile în care trebuie administrata o doza de 10 mg de trei ori pe zi la pacienţii tineri. Pentru pacienții cu greutatea ≤ 20 kg și pentru pacienții tineri care nu pot înghiți comprimate pot fi mai potrivite pentru administrare alte forme farmaceutice.

*Pacienţi care utilizează alte medicamente*

În general, orice ajustare a dozei trebuie administrată numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu /risc. Dacă sildenafilul este administrat în asociere cu inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicină sau saquinavir trebuie avută în vedere o reducere treptată a dozei până la 20 mg de două ori pe zi. În cazul administrării în asociere cu inhibitori mai potenţi ai CYP3A4, cum sunt claritromicină, telitromicină şi nefazodonă se recomandă o reducere treptată a dozei până la 20 mg o dată pe zi. Pentru administrarea sildenafil cu cei mai potenţi inhibitori ai CYP3A4, vezi pct. 4.3. Pot fi necesare ajustări ale dozei de sildenafil în cazul administrării acestuia în asociere cu inductori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici ( ≥ 65 ani)*

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii vârstnici. Eficacitatea clinicăevaluată prin măsurarea distanţei parcurse prin mers pe jos în interval de 6 minute, poate fi mai scăzută la pacienţii vârstnici.

*Insuficienţă renală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală, inclusiv insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). O reducere a dozei la 20 mg de două ori pe zi trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil, doar dacă tratamentul nu este bine tolerat.

*Insuficienţă hepatică*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică (clasele A şi B Child-Pugh). O reducere a dozei la 20 mg de două ori pe zi trebuie avută în vedere după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil, doar dacă tratamentul nu este bine tolerat.

Revatio este contraindicat pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă (clasă C Child-Pugh) (vezi pct. 4.3).

*Copii şi adolescenţi (copii cu vârsta mai mică de 1 an şi nou-născuţi)*

În afara indicaţiilor sale autorizate, sildenafil nu trebuie utilizat la nou-născuţii cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului deoarece riscurile sunt mai mari decât beneficiile (vezi pct. 5.1). Siguranţa şi eficacitatea Revatio în cazul altor afecţiuni la copii cu vârsta mai mică de 1 an nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

Întreruperea tratamentului

Date limitate sugerează că întreruperea bruscă a tratamentului cu Revatio nu se asociază cu agravarea hipertensiunii arteriale pulmonare prin fenomen de rebound. Cu toate acestea, pentru a evita posibila apariţie a agravării bruşte a stării clinice după întreruperea tratamentului, trebuie avută în vedere reducerea treptată a dozelor. În perioada de întrerupere a tratamentului se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor.

Mod de administrare

Revatio este destinat doar pentru administrare orală. Comprimatele trebuie administrate la intervale de aproximativ 6-8 ore, cu sau fără alimente.

* 1. **Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Co-administrarea cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) sau cu orice formă de nitraţi datorită efectelor hipotensoare ale nitraţilor (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Asocierea cu cei mai potenţi inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (vezi pct. 4.5).

Pacienţii care şi-au pierdut vederea la un ochi datorită neuropatiei optice ischemice anterioare, non-arteritice, (NAION) indiferent dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.4).

Siguranţa sildenafilului nu a fost studiată la următoarele subgrupe de pacienţi şi, de aceea, este contraindicată administrarea sa:

Insuficienţă hepatică severă,

Antecedente recente de accident vascular cerebral sau infarct miocardic,

Hipotensiune arterială severă (tensiune arterială < 90/50 mmHg) la începerea tratamentului.

* 1. **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Eficacitatea administrării Revatio nu a fost stabilită la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară severă (clasă funcţională IV). Dacă starea clinică se agravează, trebuie avute în vedere tratamente recomandate pentru stadiul sever al bolii (de exemplu epoprostenol) (vezi pct. 4.2). Raportul beneficiu-risc al sildenafilului nu a fost stabilit la pacienţii încadraţi în clasa funcţională OMS I de hipertensiune arterială pulmonară.

Studiile cu sildenafil au fost efectuate în forme de hipertensiune arterială pulmonară primară (HAP idiopatică), asociată cu boală de ţesut conjunctiv sau afecţiune cardiacă congenitală (vezi pct. 5.1). Utilizarea sildenafillului în alte forme de HAP nu este recomandată.

În extensia pe termen lung a unui studiu la copii şi adolescenţi, a fost observată o creştere a numărului de decese la pacienţii cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate. Prin urmare, la copii şi adolescenţi cu HAP nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate (de asemenea vezi pct. 4.2 şi 5.1).

Retinita pigmentară

Siguranţa sildenafilului nu a fost studiată la pacienţi cu tulburări retiniene degenerative ereditare diagnosticate, cum ar fi *retinita pigmentară* (un număr mic al acestor pacienţi prezintă tulburări genetice ale fosfodiesterazelor retiniene) şi, de aceea, nu este recomandată utilizarea sa.

Acţiunea vasodilatatoare

Atunci când prescriu sildenafil, medicii trebuie să se gândească cu atenţie dacă pacienţii cu afecţiuni concomitente pot fi afectaţi în mod nefavorabil de efectele vasodilatatoare uşoare sau moderate ale sildenafilului, de exemplu pacienţii cu hipotensiune arterială, pacienţii cu depleţie hidrică, cu obstrucţie a căii de ejecţie a ventriculului stâng sau cu tulburare vegetativă (vezi pct. 4.4).

Factori de risc cardiovascular

Conform experienţei acumulate după punerea pe piaţă a sildenafilului pentru tratamentul disfuncţiei erectile la bărbat, au fost raportate evenimente cardiovasculare grave, inclusiv infarctul miocardic, angina pectorală instabilă, moartea subită de cauză cardiacă, aritmia ventriculară, hemoragia cerebro-vasculară, atacul ischemic tranzitoriu, hipertensiunea şi hipotensiunea arterială, în asociere temporală cu utilizarea sildenafilului. Majoritatea acestor pacienţi, dar nu toţi pacienţii, prezentau factori de risc cardiovascular preexistenţi. Multe evenimente au fost raportate ca având loc în timpul sau la scurt timp după actul sexual, câteva fiind raportate ca având loc la scurt timp după utilizarea sildenafilului fără desfăşurarea actului sexual. Nu este posibil să fie stabilit dacă aceste evenimente sunt în relaţie directă cu aceşti factori sau cu alţii.

Priapism

Sildenafilul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu deformări anatomice ale penisului (cum ar fi angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau la pacienţii cu afecţiuni predispozante pentru priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienţei cu sildenafil după punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri de erecţie prelungită şi priapism. În eventualitatea în care o erecţie persistă mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite imediat asistenţă medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, există riscul lezării ţesutului penian şi pierderea permanentă a potenţei (vezi pct. 4.8).

Crize vaso-ocluzive la pacienţi cu siclemie

Sildenafil nu trebuie utilizat la pacienţii cu hipertensiune pulmonară secundară siclemiei. Într-un studiu clinic au fost raportate mai frecvent crizele vaso-ocluzive care au necesitat spitalizare de către pacienţii trataţi cu Revatio comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo, ceea ce a condus la o încheiere prematură a acestui studiu.

Reacţii adverse oculare

Au fost raportate spontan cazuri de defecte vizuale în relaţie cu administrarea sildenafilului şi a altor inhibitori ai PDE5. Cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică, o afecţiune rară, au fost raportate spontan şi într-un studiu observaţional referitor la administrarea sildenafilului şi a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). În cazul apariţiei subite a unei tulburări de vedere, tratamentul trebuie întrerupt imediat şi trebuie luate în considerare alternative terapeutice (vezi pct.4.3).

Blocante alfa-adrenergice

Se recomandă administrarea cu precauţie a sildenafilului la pacienţi aflaţi în tratament cu blocante alfa-adrenergice, deoarece administrarea asociată poate determina hipotensiune arterială simptomatică la pacienţii susceptibili (vezi pct. 4.5). Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariţiei hipotensiunii arteriale posturale, pacienţii trebuie să fie stabili hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a începe tratamentul cu sildenafil. Medicii trebuie să sfătuiască pacienţii ce să facă în cazul apariţiei simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

Tulburări de sângerare

Studiile efectuate cu trombocite umane au evidenţiat că, *in vitro,* sildenafilul potenţează efectul antiagregant al nitroprusiatului de sodiu*.* Nu există informaţii referitoare la siguranţa administrării sildenafilului la pacienţii cu tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ. De aceea, sildenafilul trebuie să fie administrat la aceşti pacienţi numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil.

Antagonişti ai vitaminei K

La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, poate exista un risc crescut de sângerare atunci când este început tratamentul cu sildenafil la pacienţii care utilizează deja antagonişti ai vitaminei K, mai ales la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară secundară bolii de ţesut conjunctiv.

Boala veno-ocluzivă

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune pulmonară asociată bolii veno-ocluzive pulmonare. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de edem pulmonar care a pus în pericol viaţa în cazul utilizării vasodilatatoarelor (mai ales prostacicline) la aceşti pacienţi. De aceea, dacă apar semne de edem pulmonar în timpul administrării sildenafilului pacienţilor cu hipertensiune pulmonară, trebuie avută în vedere posibilitatea existenţei bolii veno-ocluzive asociate.

Informații excipienți

Lactoza monohidrat este prezentă în filmul comprimatului. Pacienţii cu probleme ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Revatio 20 mg comprimate filmate conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu pot fi informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

Utilizarea sildenafil în asociere cu bosentan

Eficacitatea sildenafil la pacienţi aflaţi deja în tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod concludent (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

Utilizarea concomitentă cu alţi inhibitori ai PDE5

Siguranţa şi eficacitatea sildenafil la administrarea concomitentă cu alţi inhibitori ai PDE5, inclusiv Viagra, nu a fost studiată la pacienţii cu HAP, această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

* 1. **Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului

*Studii in vitro*

Metabolizarea sildenafilului este mediată în principal de către izoenzimele 3A4 (calea majoră) şi 2C9 (calea minoră) ale citocromului P450 (CYP). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance–ul sildenafilului, iar inductorii acestor enzime pot creşte clearance-ul sildenafilului. Pentru recomandări de dozaj, vezi pct. 4.2 şi pct 4.3.

*Studii in vivo*

A fost evaluată administrarea sildenafilului oral în asociere cu epoprostenol intravenos (vezi pct. 4.8 şi pct.5.1).

Eficacitatea şi siguranţa administrării sildenafilului în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (de exemplu ambrisentan, iloprost) nu a fost evaluată în studii clinice controlate. Prin urmare, se recomandă prudenţă în cazul administrării în asociere.

Eficacitatea şi siguranţa sildenafil în asociere cu alţi inhibitori PDE5 nu a fost studiată la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.4).

Analiza parametrilor farmacocinetici populaţionali efectuată pe baza datelor obţinute în studiile clinice referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară a evidenţiat o reducere a clearance-ului sildenafilului şi/sau o creştere a biodisponibilităţii orale atunci când acesta a fost administrat în asociere cu substraturi ale CYP3A4 şi cu asocierea dintre substraturi ale CYP3A4 şi beta-blocante. Aceştia au fost singurii factori cu impact semnificativ statistic asupra parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară. Expunerea la sildenafil a pacienţilor aflaţi în tratament cu substraturi ale CYP3A4 şi cu asocieri dintre substraturi ale CYP3A4 şi beta-blocante a fost cu 43 % şi, respectiv, cu 66 % mai mare comparativ cu cea a pacienţilor cărora nu li s-au administrat medicamente din aceste clase. Expunerea la sildenafil a fost de 5 ori mai mare în cazul utilizării unei doze de 80 mg de trei ori pe zi, comparativ cu expunerea corespunzătoare unei doze de 20 mg de trei ori pe zi. Acest interval al concentraţiilor corespunde creşterii expunerii la sildenafil observate în studiile de interacţiune medicamentoasă special concepute cu inhibitori ai CYP3A4 (cu excepţia inhibitorilor cei mai potenţi ai CYP3A4, de exemplu ketoconazolul, itraconazolul, ritonavirul).

Inductorii CYP3A4 par a avea un impact substanţial asupra parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, ceea ce a fost confirmat în studiile de interacţiune *in vivo* cu bosentanul, inductor al CYP3A4.

Administrarea concomitentă a bosentan (un inductor moderat al izoenzimelor CYP3A4, CYP2C9 şi posibil CYP2C19) în doză de 125 mg de două ori pe zi cu sildenafil 80 mg de trei ori pe zi (la starea de echilibru) timp de 6 zile la voluntari sănătoşi a determinat o scădere de 63 % a ASC pentru sildenafil. O analiză farmacocinetică populaţională a datelor obţinute din studiile clinice după tratamentul cu sildenafil la pacienţii adulţi cu HAP, incluzând un studiu de 12 săptămâni de evaluare a eficacităţii şi siguranţei administrării orale de sildenafil 20 mg de trei ori pe zi, atunci când este asociată unei doze fixe de bosentan (62,5 mg – 125 mg de două ori pe zi) a indicat o scădere a expunerii la sildenafil în cazul administrării concomitente de bosentan, similară cu cea observată la voluntari sănătoşi (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Eficacitatea sildenafilului trebuie monitorizată cu atenţie la pacienţii care utilizează inductori puternici ai CYP3A4, cum ar fi carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, sunătoarea şi rifampicina.

Administrarea asociată de ritonavir la starea de echilibru (în doză de 500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al proteazei HIV, care este şi un inhibitor potent al citocromului P450, cu sildenafil (în doză unică de 100 mg), a determinat creşterea cu 300 % (de 4 ori) a Cmax a sildenafilului şi cu 1000 % (de 11 ori) a ASC a sildenafilului. La 24 ore valorile concentraţiei plasmatice a sildenafilului au fost încă de aproximativ 200 ng/ml, comparativ cu aproximativ 5 ng/ml atunci când sildenafilul a fost administrat în monoterapie. Această constatare este în concordanţă cu efectele marcate ale ritonavirului asupra unui spectru larg de substraturi ale citocromului P450. Pe baza acestor date farmacocinetice rezultă că administrarea asociată de sildenafil şi ritonavir este contraindicată la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.3).

Administrarea asociată de saquinavir la starea de echilibru (în doză de 1200 mg de trei ori pe zi), un alt inhibitor al proteazei HIV şi al CYP3A4 cu sildenafil (în doză unică de 100 mg) a determinat creşterea cu 140 % a Cmax a sildenafilului şi cu 210 % a ASC a sildenafilului. Sildenafilul nu a influenţat parametrii farmacocinetici ai saquinavirului. Pentru recomandări de dozaj vezi pct. 4.2.

Atunci când sildenafil a fost administrat în doza unică de 100 mg în asociere cu eritromicina la starea de echilibru (în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), un inhibitor moderat al CYP3A4, s-a înregistrat o creştere cu 182 % a expunerii sistemice la sildenafil (ASC). Pentru recomandări de dozaj vezi pct. 4.2. La voluntarii sănătoşi de sex masculin nu s-a înregistrat nici un efect al azitromicinei (în doză de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC, Cmax, Tmax, constantei vitezei de eliminare sau timpului de înjumătăţire plasmatică corespunzător ale sildenafilului sau ale principalului său metabolit circulant. Nu este necesară ajustarea dozei. La voluntari sănătoşi, cimetidina (800 mg), un inhibitor al citocromului P450 şi inhibitor nespecifc al CYP3A4, a deteminat o creştere cu 56 % a concentraţiei plasmatice a sildenafilului când a fost administrată în asociere cu sildenafilul (50 mg). Nu este necesară ajustarea dozei.

Există posibilitatea ca inhibitorii cei mai potenţi ai CYP3A4, cum sunt ketoconazol şi itraconazol, să aibă efecte similare cu ale ritonavirului (vezi pct. 4.3). Există posibilitatea ca inhibitorii CYP3A4 precum claritromicina, telitromicina şi nefazodona să aibă un efect cu intensitate intermediară între cea a ritonavirului şi cea a inhibitorilor CYP3A4precum saquinavirul sau eritromicina, expunerea estimată fiind de 7 ori mai mare. Prin urmare, se recomandă ajustarea dozelor atunci când sunt utilizaţi inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct.4.2).

Analiza parametrilor farmacocinetici populaţionali efectuată pe baza datelor obţinute în studiile clinice referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară au sugerat că administrarea asociată a beta-blocantelor cu substraturi ale CYP3A4 poate determina creşteri suplimentare ale expunerii la sildenafil, comparativ cu cea observată în cazul administrarării substraturilor CYP3A4 în monoterapie.

Sucul de grapefruit este un inhibitor slab al CYP3A4 implicat în metabolismul de la nivelul peretelui intestinal şi poate determina creşteri neînsemnate ale valorilor concentraţiei plasmatice a sildenafilului. Nu este necesară ajustarea dozei dar administrarea concomitentă a sildenafilului cu suc de grapefruit nu este recomandată.

Dozele unice de antiacide (hidroxid de magneziu/hidroxid de aluminiu) nu au afectat biodisponibilitatea sildenafilului.

Administrarea asociată a contraceptivelor orale (etinilestradiol 30 micrograme şi levonorgestrel 150 micrograme) nu a afectat parametrii farmacocinetici ai sildenafilului.

Nicorandil este un medicament hibrid cu acţiune de activare a canalelor de potasiu şi de nitrat. Datorită nitratului din componenţă are potenţialul de a determina interacţiuni severe cu sildenafil (vezi pct. 4.3).

Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

*Studii in vitro*

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 şi 3A4 (CI50 > 150 micromoli) ale citocromului P450.

Nu sunt disponibile date referitoare la interacţiunile dintre sildenafil şi inhibitori nespecifici ai fosfodiesterazelor cum sunt teofilina sau dipiridamolul.

*Studii in vivo*

Nu a fost observată nici o interacţiune semnificativă atunci când sildenafil (50 mg) a fost administrat concomitent cu tolbutamida (250 mg) sau warfarina (40 mg), ambele metabolizate de CYP2C9.

Sildenafil nu a avut nici un efect semnificativ asupra expunerii la atorvastatină (ASC a crescut cu 11 %), ceea ce sugerează că sildenafil nu are un efect clinic relevant asupra CYP3A4.

Nu au fost observate interacţiuni semnificative între sildenafil (100 mg doză unică) şi acenocumarol.

Sildenafil (50 mg) nu a potenţat prelungirea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nu a potenţat efectele hipotensive ale alcoolului etilic la voluntarii sănătoşi, cu media alcoolemiilor maxime de 80 mg/dl.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoşi, la starea de echilibru plasmatic, sildenafil oral (80 mg de trei ori pe zi) a determinat creşterea cu 50 % a ASC a bosentanului (125 mg de două ori pe zi). O analiză farmacocinetică populaţională a datelor obţinute dintr-un studiu la pacienţi adulţi cu HAP aflaţi în tratament de fond cu bosentan (62,5 mg – 125 mg de două ori pe zi), a indicat o creştere (20% (95% IÎ:9.8 - 30.8) a ASC a bosentanului în cazul administrării concomitente de sildenafil la starea de echilibru (20 de mg de trei ori pe zi) mai mică decât cea observată la voluntari sănătoşi la care s-a administrat concomitent sildenafil 80 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Într-un studiu de interacţiune specifică, în care sildenafil (100 mg) a fost administrat în asociere cu amlodipina la pacienţi hipertensivi, s-a produs o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism de 8 mmHg. Reducerea suplimentară corespunzătoare a tensiunii arteriale diastolice în clinostatism a fost de 7 mmHg. Aceste scăderi suplimentare ale tensiunii arteriale au avut o intensitate similară celei observate la administrarea sildenafilului în monoterapie la voluntari sănătoşi.

În trei studii de interacţiune medicamentoasă specifică, alfa-blocantul doxazosin (4 mg şi 8 mg) şi sildenafil (25 mg, 50 mg sau 100 mg) au fost administrate concomitent pacienţilor cu hiperplazie benignă de prostată (HBP) stabilizată sub tratamentul cu doxazosin. La aceste grupuri aflate în studiu au fost observate scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale sistolice şi diastolice în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg şi, respectiv, 8/4 mmHg şi scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale în ortostatism de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg şi, respectiv, 4/5 mmHg. Când sildenafil şi doxazosin au fost administrate concomitent pacienţilor stabilizaţi sub tratamentul cu doxazosin, au fost raportate ocazional cazuri de hipotensiune arterială posturală simptomatică. Aceste raportări au inclus ameţeli şi stare de confuzie, dar nu şi sincopă. Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienţii trataţi cu blocante alfa-adrenergice poate determina apariţia hipotensiunii arteriale simptomatice la pacienţii susceptibili (vezi pct. 4.4).

Sildenafil (100 mg doză unică) nu a influenţat parametrii farmacocinetici la starea de echilibru ai inhibitorului proteazei HIV, saquinavir, care este substrat/inhibitor al CYP3A4.

În concordanţă cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potenţează efectele hipotensive ale nitraţilor şi, de aceea, este contraindicată administrarea asociată a sildenafilului cu donori de oxid nitric sau cu orice tip de nitraţi (vezi pct. 4.3).

*Riociguat*

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensoare ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Sildenafil nu are nici un impact semnificativ clinic asupra concentraţiilor plasmatice ale contraceptivelor orale (etinilestradiol 30 micrograme şi levonorgestrel 150 micrograme).

Adăugarea unei singure doze de sildenafil la sacubitril/valsartan la pacienții cu hipertensiune arterială, la starea de echilibru, a fost asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, semnificativ mai mare comparativ cu administrarea de sacubitril/valsartan singur. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu sildenafil la pacienții cărora li se administrează sacubitril/valsartan.

Copii şi adolescenţi

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

* 1. **Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă şi contracepţia la bărbaţi şi femei

Datorită lipsei datelor cu privire la efectele Revatio la femei gravide, Revatio nu este recomandat la

femei aflate la vârsta fertilă decât dacă sunt utilizate măsuri de contracepţie adecvate.

Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea sildenafilului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii şi dezvoltării embrionare/fetale. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Datorită lipsei datelor, Revatio nu trebuie utilizat de femeile gravide decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există studii adecvate şi bine controlate la femeile care alăptează. Datele obţinute de la o singură pacientă care a alăptat indică faptul că sildenafilul şi metabolitul său activ, n-desmetilsildenafilul, se excretă în laptele matern în concentrații foarte scăzute. Nu sunt disponibile date clinice privind reacţiile adverse la copiii alăptaţi, însă nu se anticipează reacţii adverse provocate de cantităţile ingerate. Medicii care prescriu medicamentul trebuie să facă o evaluare clinică atentă a mamei privind necesitatea administrării de sildenafil şi a potenţialelor reacţii adverse asupra copilului alăptat.

Fertilitatea

Datele non-clinice bazate pe studiile convenţionale de fertilitate nu au indicat nici un pericol pentru om (vezi pct. 5.3).

* 1. **Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Revatio are influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce şi de a folosi utilaje.

Deoarece au fost raportate ameţeli şi tulburări de vedere în studiile clinice cu sildenafil, pacienţii trebuie să fie avertizaţi referitor la cum îi poate afecta Revatio, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

* 1. **Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Într-un studiu pivot cu Revatio, controlat cu placebo, referitor la hipertensiunea arterială pulmonară, un număr total de 207 pacienţi au fost randomizaţi şi trataţi cu Revatio în doze de 20 mg, 40 mg sau 80 mg de trei ori pe zi, iar 70 pacienţi au fost randomizaţi pentru administrare de placebo. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni. Frecvenţa globală de întrerupere a tratamentului la pacienţii trataţi cu sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg şi 80 mg de trei ori pe zi a fost 2,9%, 3,0% şi respectiv 8,5% comparativ cu 2,9% pentru administrare de placebo. Din cei 277 subiecţi trataţi în studiul pivotal, 259 au fost incluşi într-un studiu de extensie pe termen lung. Au fost administrate doze de până la 80 mg de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată, de 20 mg de trei ori pe zi) şi după 3 ani, 87% din cei 183 de pacienţi din grupul de tratament studiat, erau trataţi cu Revatio 80 mg de trei ori pe zi.

Într-un studiu controlat cu placebo utilizând Revatio ca adjuvant la epoprostenol intravenos în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la un număr total de 134 pacienţi s-a administrat Revatio (ajustarea fixă a dozelor începând de la 20 mg, la 40 mg apoi 80 mg de trei ori pe zi, în funcţie de tolerabilitate) şi epoprostenol, iar la 131 pacienţi s-a administrat placebo şi epoprostenol. Durata tratamentului a fost de 16 săptămâni. Frecvenţa globală a întreruperii tratamentului la pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol din cauza reacţiilor adverse a fost 5,2 % comparativ cu 10,7 % în grupul de pacienţi cărora li s-a administrat placebo/epoprostenol. Noile reacţii adverse care s-au observat mai frecvent în grupul de pacienţi cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol au fost hiperemia oculară, vedere înceţoşată, congestie nazală, transpiraţii nocturne, dorsalgii şi xerostomie. Reacţiile adverse cunoscute cefaleea, hiperemie facială tranzitorie, dureri ale extremităţilor şi edem s-au observat cu o frecvenţă mai mare la pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol decât la pacienţii cărora li s-a administrat placebo/epoprostenol. Dintre pacienţii care au finalizat studiul iniţial, 242 au intrat în studiul de extensie pe termen lung. Au fost administrate doze de până la 80 mg de trei ori pe zi şi după 3 ani, 68% din cei 133 de pacienţi din grupul de tratament studiat erau trataţi cu Revatio 80 mg de trei ori pe zi.

În cele două studii controlate placebo, în general, reacţiile adverse au fost uşoare până la moderate ca severitate. Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent (> 10 %) în cazul tratamentului cu Revatio faţă de placebo au fost: cefalee, hiperemie facială tranzitorie, dispepsie, diaree şi durere la nivelul extremităţilor.

Într-un studiu efectuat pentru evaluarea efectelor diferitelor valori ale dozei de sildenafil, datele de siguranţă pentru doza de sildenafil 20 mg administrată de trei ori pe zi (doza recomandată) şi pentru doza de sildenafil 80 mg administrată de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată) au fost concordante cu profilul de siguranţă stabilit pentru sildenafil în studiile anterioare privind HAP la adulţi.

Listă tabelară a reacţiilor adverse

În Tabelul 1 de mai jos, reacţiile adverse apărute la > 1 % dintre pacienţii trataţi cu Revatio şi care au fost mai frecvente (diferenţă > 1 %) în cazul administrării Revatio în doze de 20, 40 sau 80 mg de trei ori pe zi în cadrul studiului pivot sau în cadrul setului combinat de date referitor la Revatio din ambele studii controlate cu placebo referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară, sunt prezentate pe grupe de clasă terapeutică şi frecvenţă (foarte frecvente ( ≥ 1/10), frecvente ( ≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente ( ≥ 1/1000 şi < 1/100) şi cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Rapoartele din experienţa după punere pe piaţă sunt prezentate cu caractere italice.

**Tabelul 1: Reacţii adverse la adulţi din studiile cu sildenafil controlate cu placebo pentru HAP şi din experienţa de după punerea pe piaţă**

| **Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme şi organe**  **(V.14.0)** | **Reacţia adversă** |
| --- | --- |
| **Infecţii şi infestări**  Frecvente | celulită, gripă, bronşită, sinuzită, rinită, gastroenterită |
| **Tulburări hematologice şi limfatice**  Frecvente | anemie |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie**  Frecvente | retenţie lichidiană |
| **Tulburări psihice**  Frecvente | insomnie, anxietate |
| **Tulburări ale sistemului nervos**  Foarte frecvente  Frecvente | cefalee  migrenă, tremor, parestezie, senzaţie de arsură, hipoestezie |
| **Tulburări oculare**  Frecvente  Mai puţin frecvente  Frecvenţă necunoscută | hemoragie retiniană, tulburări de vedere, vedere înceţoşată, fotofobie, cromatopsie, cianopsie, iritaţie oculară, hiperemie oculară  reducerea acuităţii vizuale, diplopie, senzaţie anormală în ochi  *neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN)\*, ocluzie vasculară retiniană\*, defect de câmp vizual\** |
| **Tulburări acustice şi vestibulare**  Frecvente  Frecvenţă necunoscută | vertij  *pierdere subită a auzului* |
| **Tulburări vasculare**  Foarte frecvente  Frecvenţă necunoscută | hiperemie facială tranzitorie  *hipotensiune arterială* |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale**  Frecvente | epistaxis, tuse, congestie nazală |
| **Tulburări gastro-intestinale**  Foarte frecvente  Frecvente | diaree, dispepsie  gastrită, boală de reflux gastroesofagian, hemoroizi, distensie abdominală, xerostomie |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat**  Frecvente  Frecvenţă necunoscută | alopecie, eritem, transpiraţii nocturne  *erupţie tranzitorie* |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv**  Foarte frecvente  Frecvente | durere la nivelul extremităţilor  mialgii, dorsalgii |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** |  |
| Mai puţin frecvente | hematurie |
| **Tulburări ale aparatului genital şi sânului**  Mai puţin frecvente  Frecvenţă necunoscută | hemoragie peniană, hematospermie, ginecomastie  *priaprism, erecţie crescută* |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare**  Frecvente | pirexie |

\*Aceste evenimente/reacţii au fost raportate la pacienţi care au utilizat sildenafil pentru tratamentul disfuncţiei erectile la bărbat.

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu cu Revatio, placebo controlat la pacienţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani cu hipertensiune arterială pulmonară, un număr total de 174 pacienţi au fost trataţi cu Revatio de trei ori pe zi în regim de doză mică (10 mg la pacienţi cu greutatea > 20 kg; nici unui pacient cu greutatea ≤ 20 kg nu i s-a administrat doza mică), doză medie (10 mg la pacienţi cu greutatea ≥ 8-20 kg; 20 mg la pacienţi cu greutatea ≥ 20-45 kg; 40 mg la pacienţi > 45 kg) sau doză mare (20 mg la pacienţi cu greutatea ≥ 8-20 kg; 40 mg la pacienţi cu greutatea ≥ 20-45 kg; 80 mg la pacienţi cu greutatea > 45 kg) şi 60 pacienţi cărora li s-a administrat placebo.

Profilul reacţiilor adverse observate în acest studiu pediatric a fost în general asemănător cu cel observat la adulţi (vezi tabelul de mai sus). Cele mai frecvente reacţii adverse semnalate (cu o frecvenţă ≥ 1 %) la pacienţii cărora li s-a administrat Revatio (în doze combinate) şi cu o frecvenţă > 1 % faţă de pacienţii cărora li s-a administrat placebo au fost febră, infecţii ale tractului respirator superior (fiecare cu 11,5%), vărsături (10,9%), erecţii intensificate (inclusiv erecţii peniene spontane la pacienţii de sex masculin) (9,0%), greaţă, bronşită (fiecare 4,6%), faringită (4,0%), rinoree (3,4%) pneumonie şi rinită (fiecare 2,9%).

Din cei 234 de copii şi adolescenţi trataţi în studiul de scurtă durată controlat cu placebo, 220 de subiecţi au fost incluşi în extensia de lungă durată a studiului. Subiecţii la care s-a administrat terapie activă cu sildenafil au continuat cu aceeaşi schemă terapeutică, în timp ce pacienţii cărora li s-a administrat placebo în studiul de scurtă durată au fost redistribuiţi aleatoriu în grupuri de tratament cu sildenafil.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate pe întreaga durată a studiilor de scurtă şi lungă durată au fost în general similare cu cele observate în studiul de scurtă durată. Reacţiile adverse cu o frecvenţă >10% din cei 229 de subiecţi trataţi cu sildenafil (grupul cu doze combinate, incluzând 9 pacienţi ce nu au fost incluşi în studiul de lungă durată) au fost infecţia tractului respirator superior (31%), cefalee (26%), vărsături (22%), bronşită (20%), faringită (18%), pirexie (17%), diaree (15%), respectiv gripă şi epistaxis (12% fiecare). Majoritatea acestor reacţii adverse au fost considerate ca având un grad de severitate uşor până la moderat.

Au fost raportate evenimente adverse grave la 94 (41%) din cei 229 de pacienţi la care s-a administrat sildenafil. Din cei 94 de subiecţi care au raportat evenimente adverse grave, au fost 14/55 (25,5%) pacienţi în grupul cu doză mică, 35/74 (47,3%) în grupul cu doză medie şi 45/100 (45%) în grupul cu doză mare. Cele mai frecvente evenimente adverse grave care au apărut cu o frecvenţă ≥ 1 % la pacienţii la care s-a administrat sildenafil (doze combinate) au fost: pneumonie (7,4%), insuficienţă cardiacă, hipertensiune pulmonară (5,2% fiecare), infecţia tractului respirator superior (3,1%), insuficienţă ventriculară dreaptă, gastroenterită (2,6% fiecare), sincopă, bronşită, bronhopneumonie, hipertensiune arterială pulmonară (2,2% fiecare), durere toracică, carii dentare (1,7% fiecare) şi şoc cardiogenic, gastroenterită virală, infecţia tractului urinar (1,3% fiecare).

S-a considerat că următoarele evenimente adverse grave au fost asociate tratamentului: enterocolită, convulsii, hipersensibilitate, stridor, hipoxie, surditate neurosenzorială şi aritmie ventriculară.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. **Supradozaj**

În studiile cu doză unică efectuate la voluntari sănătoşi, cu doze de până la 800 mg sildenafil, reacţiile adverse au fost similare celor observate în cazul administrării dozelor mai mici, dar frecvenţa de apariţie şi severitatea lor au fost crescute. La doze unice de 200 mg sildenafil incidenţa reacţiilor adverse (cefalee, hiperemie facială tranzitorie, ameţeli, dispepsie, congestie nazală şi tulburări de vedere) a fost crescută.

În cazuri de supradozaj, trebuie luate măsurile standard de susţinere a funcţiilor vitale. Nu este de aşteptat ca dializa renală să grăbească eliminarea sildenafilului, deoarece acesta este legat în proporţie mare de proteinele plasmatice şi nu este eliminat în urină.

1. **PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**
   1. **Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncţiei erectile. Codul ATC: G04BE03.

Mecanism de acţiune

Sildenafil este un inhibitor potent şi selectiv al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5) specifică guanozid monofosfatului ciclic (GMPc), care este responsabilă de degradarea GMPc. PDE5 nu este prezentă numai în corpii cavernoşi ai penisului, ci şi la nivelul vaselor sanguine pulmonare. Astfel, sildenafil creşte activitatea GMPc din musculatura netedă a pereţilor vasculari pulmonari determinând relaxarea acesteia. La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară acest efect poate determina vasodilataţia patului vascular pulmonar şi, la un nivel mai redus, vasodilataţie sistemică.

Efecte farmacodinamice

Studiile efectuate *in vitro* au evidenţiat că sildenafil prezintă selectivitate pentru PDE5. Efectul său este mai intens asupra PDE5 decât asupra celorlalte fosfodiesteraze cunoscute. Există o selectivitate de 10 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE6, care este implicată în calea fototransducţiei retiniene. Selectivitatea este de peste 80 ori mai mare decât cea pentru PDE1 şi de peste 700 ori decât cea pentru pentru PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 şi 11. În particular, sildenafil are o selectivitate de 4000 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE3, care este izoenzima fosfodiesterazei specifice pentru AMPc implicată în reglarea contractilităţii cardiace.

Sildenafil determină scăderi uşoare şi tranzitorii ale tensiunii arteriale, care în majoritatea cazurilor nu produc efecte clinice. După administrarea cronică a dozei de 80 mg de trei ori pe zi la pacienţii cu hipertensiune arterială sistemică, valoarea medie a scăderii tensiunii arteriale sistolice şi diastolice faţă de valoarea iniţială a fost de 9,4 mmHg şi, respectiv, de 9,1 mmHg. După administrarea cronică a 80 mg de trei ori pe zi la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară au fost observate efecte mai puţin evidente de scădere a tensiunii arteriale (reducerea a fost de 2 mmHg atât pentru tensiunea arterială sistolică, cât şi pentru cea diastolică). În cazul administrări dozei recomandate de 20 mg de trei ori pe zi, nu au fost observate reduceri ale tensiunii arteriale sistolice şi diastolice.

Administrarea dozelor orale unice de sildenafil de până la 100 mg la voluntari sănătoşi nu a determinat efecte clinice relevante care să corespundă unor modificări ale aspectului ECG. După administrarea cronică a 80 mg de trei ori pe zi la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară nu au fost raportate efecte clinice relevante care să corespundă unor modificări ale aspectului ECG.

Într-un studiu referitor la efectele hemodinamice ale unei doze orale unice de 100 mg sildenafil efectuat la 14 pacienţi cu boală coronariană severă (stenoză care afectează > 70 % din lumenul a cel puţin unei artere coronare), tensiunile arteriale medii sistolică şi diastolică în condiţii de repaus au scăzut cu 7 % şi, respectiv, cu 6 % faţă de valorile iniţiale. Tensiunea arterială pulmonară medie sistolică a scăzut cu 9 %. S-a demonstrat că sildenafil nu influenţează debitul cardiac şi nu afectează fluxul sanguin în arterele coronare stenozate.

La unii subiecţi examinaţi pe baza testului Farnsworth–Munsell cu 100 nuanţe de culoare la 1 oră după administrarea unei doze de 100 mg, au fost observate diferenţe uşoare şi tranzitorii în perceperea culorilor (albastru/verde), efecte care au dispărut după 2 ore de la administrarea dozei. Mecanismul postulat al acestei modificări în perceperea culorilor este corelat cu inhibarea PDE6 care este implicată în cascada fototransducţiei retiniene. Sildenafil nu are nici un efect asupra acuităţii vizuale sau asupra sensibilităţii vizuale de contrast. Într-un studiu clinic controlat cu placebo efectuat la un număr mic de pacienţi cu diagnostic de degenerescenţă maculară apărută la vârstă mică (n = 9), sildenafil (doză unică, 100 mg) nu a determinat modificări semnificative ale testelor vizuale (acuitatea vizuală, grila Amsler, testul pentru discriminarea culorilor efectuat cu ajutorul simulării luminilor semaforului, perimetrul Humphrey şi fotostresul).

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Eficacitatea la pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP)*

A fost realizat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo la 278 pacienţi cu hipertensiune pulmonară primară, hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv şi hipertensiune arterială pulmonară secundară reparării chirurgicale a leziunilor cardiace congenitale. Pacienţii au fost randomizaţi în 4 grupuri de tratament: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg sau sildenafil 80 mg, de trei ori pe zi. Dintre cei 278 pacienţi randomizaţi, la 277 pacienţi s-a administrat cel puţin 1 doză din medicamentul investigat. Populaţia studiată a constat din 68 (25 %) bărbaţi şi 209 (75 %) femei, cu media de vârstă de 49 ani (interval: 18-81 ani) şi cu valori iniţiale ale testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute cuprinse între 100 m şi 450 m, inclusiv (media: 344 m). 175 pacienţi (63 %) incluşi au fost diagnosticaţi cu hipertensiune pulmonară primară, 84 (30 %) cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv şi 18 (7 %) cu hipertensiune arterială pulmonară secundară reparării chirurgicale ale leziunilor cardiace congenitale. Majoritatea pacienţilor a fost diagnosticată cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcţională OMS II (107/277, 39 %) sau III (160/277, 58 %), cu o valoare medie a distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute de 378 m şi, respectiv, de 326 m; doar câţiva pacienţi au fost diagnosticaţi iniţial cu hipertensune arterială de clasă funcţională I (1/277, 0,4 %) sau IV (9/277, 3 %). Pacienţii cu fracţia de ejecţie a ventriculului stâng < 45 % sau cu fracţie ventriculară stângă scurtată < 0,2 % nu au fost cuprinşi în studiu.

Sildenafil (sau placebo) a fost administrat pacienţilor cu tratament de fond, care a inclus o asociere de anticoagulante, digoxină, blocanţi ai canalelor de calciu, diuretice sau oxigen. Nu a fost permisă utilizarea prostaciclinei, analogilor prostaciclinelor şi antagoniştilor receptorilor de endotelină ca tratament asociat şi, de asemenea, nici suplimentarea cu arginină. Pacienţi la care tratamentul iniţial cu bosentan a înregistrat un eşec au fost excluşi din studiu.

Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii în studiu a fost modificarea rezultatelor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute de la valorile iniţiale până la cele observate în a 12-a săptămână de tratament. A fost observată o creştere semnificativă a valorilor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute la toate cele 3 grupe la care s-a administrat sildenafil faţă de grupul la care s-a administrat placebo. Creşterile corectate placebo ale valorilor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute au fost de 45 m (p < 0,0001), de 46 m (p < 0,0001) şi de 50 m (p < 0,0001) în cazul dozelor de sildenafil de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Nu au fost observate diferenţe semnificative între efectele diferitelor doze. Pentru pacienţii cu o valoare iniţială a testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute < 325 m, a fost observată o eficacitate îmbunătăţită la doze mai mari (ameliorări corectate placebo de 58 metri, 65 metri şi 87 metri pentru doze 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi).

Când s-a făcut analiza pe baza claselor funcţionale OMS, la grupul tratat cu 20 mg s-a observat o creştere semnificativă statistic a valorii testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute. Pentru clasa II şi clasa III, creşterile observate după corecţia cu placebo, au fost de 49 metri (p = 0,0007) şi respectiv, de 45 metri (p = 0,0031).

Îmbunătăţirea rezultatelor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute a fost evidentă după 4 săptămâni de tratament, acest efect fiind menţinut la 8 şi la 12 săptămâni. În cadrul subgrupurilor rezultatele au fost în general în concordanţă cu etiologia (hipertensiune pulmonară primară şi hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv), clasa funcţională OMS, sex, rasă, localizare, media tensiunii arteriale pulmonare şi indicele rezistenţei vasculare pulmonare.

Toţi pacienţii care au utilizat oricare dintre dozele de sildenafil administrate au prezentat reduceri semnificative statistic ale tensiunii arteriale pulmonare medii (TAPm) şi rezistenţei vasculare pulmonare (RVP) comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo. Efectele corectate placebo pentru TAPm au fost de -2,7 mmHg (p = 0,04), -3,0 mmHg (p = 0,01) şi -5,1 mmHg (p < 0,0001) pentru sildenafil administrat în doze de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Efectele corectate placebo pentru RVP au fost de ‑178 dyne.sec/cm5 (p=0,0051), ‑195 dyne.sec/cm5 (p=0,0017) şi ‑320 dyne.sec/cm5(p<0,0001) pentru sildenafil administrat în doze de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Scăderea procentuală a RVP la 12 săptămâni pentru administrare de sildenafil 20 mg, 40 mg şi 80 mg de trei ori pe zi (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) a fost proporţional mai mare decât scăderea rezistenţei vasculare sistemice (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Nu este cunoscut efectul sildenafilului asupra mortalităţii.

Un procent mai mare de pacienţi pe fiecare dintre grupurile de doze de sildenafil administrate (adică 28 %, 36 % şi 42 % din pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi) au indicat o îmbunătăţire de cel puţin o clasă funcţională OMS la săptămâna 12 în comparaţie cu grupul la care s-a administrat placebo (7%). Riscurile relative corespunzătoare au fost 2,92 (p=0,0087), 4,32 (p=0,0004) şi 5,75 (p<0,0001).

*Date privind supravieţuirea pe termen lung la pacienţi netrataţi anterior*

Pacienţii înrolaţi în studiul pivot au fost eligibili pentru a fi incluşi în studiul de extensie, deschis, pe termen lung. După 3 ani, la 87% dintre pacienţi li se administra doza de 80 mg de trei ori pe zi. Un total de 207 pacienţi au fost trataţi cu Revatio în studiul pivot şi situaţia supravieţuirii lor pe termen lung a fost analizat pentru o perioadă de minimum 3 ani. În această populaţie, estimările Kaplan-Meier de supravieţuire la 1, 2 şi 3 ani au fost 96 %, 91 % şi respectiv, 82 %. Supravieţuirea la 1, 2 şi 3 ani la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară clasa II, conform clasificării OMS la includerea în studiu, a fost de 99 %, 91 % şi respectiv 84 %, iar la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară clasa III, conform clasificării OMS la includerea în studiu a fost de 94 %, 90 % şi respectiv, 81 %.

*Eficacitatea la pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) (în cazul utilizării în asociere cu epoprostenol)*

S-a realizat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo la 267 pacienţi cu HAP şi care au fost stabilizaţi cu eproprostenol administrat pe cale intravenoasă. Pacienţii cu HAP au inclus pacienţi cu Hipertensiune Arterială Pulmonară Primară (212/267, 79 %) şi pacienţi cu HAP asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv (55/267, 21 %). Cei mai mulţi pacienţi s-au încadrat în Clasa funcţională II (68/267, 26 %) sau III (157/267, 66 %) conform clasificării OMS; mai puţini pacienţi s-au încadrat în Clasele funcţionale I (3/267, 1 %) sau IV (16/267, 6 %) la momentul evaluării iniţiale; pentru câţiva pacienţi (5/267, 2 %) Clasa funcţională conform clasificării OMS nu a fost cunoscută. Pacienţilor li s-a administrat randomizat placebo sau sildenafil (ajustare cu doză fixă a dozelor începând de la 20 mg, la 40 mg apoi 80 mg de trei ori pe zi, în funcţie de tolerabilitate) în asociere cu epoprostenol administrat pe cale intravenoasă.

Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii în studiu a fost modificarea rezultatelor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute de la valorile iniţiale până la cele observate în a 16-a săptămână de tratament. S-a observat un beneficiu clinic semnificativ al sildenafilului comparativ cu placebo în cadrul testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute. S-a observat o creştere medie corectată, a distanţei parcurse prin mers, de 26 m în favoarea sildenafilului (IÎ 95 %: 10,8, 41,2) (p = 0,0009). În cazul pacienţilor la care iniţial, distanţa parcursă prin mers a fost ≥ 325 metri, rezultatul tratamentului a fost o creştere de 38,4 m a distanţei parcurse în favoarea sildenafilului; în cazul pacienţilor la care iniţial, distanţa parcursă prin mers a fost < 325 metri, rezultatul tratamentului a fost o creştere de 2,3 metri a distanţei parcurse în favoarea placebo. În cazul pacienţilor cu HAP primară, rezultatul tratamentului a fost o creştere de 31,1 metri comparativ cu o creştere de 7,7 metri observată la pacienţii cu HAP asociată cu boli ale tesutului conjunctiv. Diferenţa între rezultatele observate în cadrul acestor subgrupuri randomizate ar fi posibil să apară întâmplător ţinând cont de numărul limitat de subiecţi incluşi în studiu.

Pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil au obţinut o reducere semnificativă statistic a tensiunii arteriale pulmonare medii (mPAP) în comparaţie cu cei cărora li s-a administrat placebo. S-a observat un rezultat mediu al tratamentului corectat pentru placebo de -3,9 mmHg în favoarea sildenafil (IÎ 95 %: -5,7, -2,1) (p = 0,00003). **Un criteriu final de evaluare secundar a fost timpul scurs până la agravarea clinică, definit ca intervalul de timp de la randomizare până la primul eveniment de agravare clinică (deces, transplant pulmonar, iniţierea terapiei cu bosentan sau deteriorare clinică ce necesită o modificare în terapia cu epoprostenol). Tratamentul cu sildenafil a întârziat în mod semnificativ timpul scurs până la agravarea clinică a HAP, comparativ cu placebo (p = 0,0074). 23 pacienţi din grupul placebo (17,6 %) au prezentat evenimente de agravare clinică în comparaţie cu 8 pacienţi din grupul tratat cu sildenafil (6,0 %).**

Date privind supravieţuirea pe termen lung în studiul privind tratamentul de fond cu epoprostenol

Pacienţii înrolaţi în studiul cu privire la asocierea la epoprostenol au fost eligibili pentru a fi incluşi în studiul de extensie, deschis, pe termen lung. După 3 ani, la 68% dintre pacienţi li se administra doza de 80 mg de trei ori pe zi. Un total de 134 pacienţi au fost trataţi cu Revatio în studiul iniţial, iar situaţia supravieţuirii lor pe termen lung a fost analizată pentru o perioadă de minimum 3 ani. În această populaţie, estimările Kaplan-Meier de supravieţuire la 1, 2 şi 3 ani a fost 92 %, 81 % şi respectiv, 74 %.

Eficacitatea şi siguranţa la pacienţii adulţi cu HAP (în tratamentul combinat cu bosentan)

A fost realizat un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, la 103 subiecţi clinic stabili cu HAP (OMS CF II şi III) aflaţi în tratament cu bosentan de cel puţin trei luni. Pacienţii cu HAP au inclus pacienţi cu HAP primară şi pacienţi cu HAP asociată cu boală de ţesut conjunctiv. Pacienţii au fost randomizaţi pentru tratament cu placebo sau cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) în asociere cu bosentan (62,5‑125 mg de două ori pe zi). Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost modificarea valorii DM6M în săptămâna 12 faţă de momentul iniţial. Rezultatele au indicat că nu există o diferenţă semnificativă în modificare a medie a valorii DM6M faţă de momentul de referinţă între sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) şi placebo (13,62 m (95% IÎ: -3,89 la 31,12) şi respectiv 14,08 m (95% IÎ: -1,78 la 29,95)).

Diferenţe între valorile DM6M au fost observate între pacienţii cu HAP primară şi HAP asociată cu boală de ţesut conjunctiv. În cazul subiecţilor cu HAP primară (67 subiecţi), modificările medii faţă de momentul de referinţă au fost de 26,39 m (95% IÎ: 10,70 to 42,08) pentru grupul tratat cu sildenafil, respectiv 11,84 m (95% IÎ: -8,83 la 32,52) pentru grupul tratat cu placebo. Cu toate acestea, în cazul subiecţilor cu HAP asociată cu boală de ţesut conjunctiv (36 subiecţi) modificările medii faţă de momentul iniţial au fost de -18,32 m (95% IÎ: -65,66 la 29,02) pentru grupul tratat cu sildenafil şi respectiv 17,50 m (95% IÎ: -9,41 la 44,41) pentru grupul tratat cu placebo.

În general, reacţiile adverse au fost similare la cele două grupuri de tratament (sildenafil şi bosentan comparativ cu bosentan în monoterapie) şi au fost consecvente cu profilul de siguranţă cunoscut al sildenafilului utilizat în monoterapie (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Efecte asupra mortalităţii la adulţi cu HAP

Un studiu pentru investigarea efectelor diferitelor valori ale dozei de sildenafil asupra mortalităţii la adulţii cu HAP a fost efectuat după observarea unui risc de mortalitate mai mare la copiii şi adolescenţii trataţi o doză mai mare de sildenafil, administrată de trei ori pe zi, pe baza greutăţii corporale, comparativ cu cei care luau o doză mai redusă în studiul clinic de extensie de lungă durată la copii şi adolescenţi (vezi mai jos Copii şi adolescenţi – *Hipertensiune arterială pulmonară* – Date obţinute din extensia de lungă durată).

Studiul a fost unul randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele şi a inclus 385 de adulţi cu HAP. Pacienţii au fost repartizaţi în mod aleatoriu 1:1:1 într-unul din grupurile cu administrare de doze cu trei valori diferite (doza de 5 mg de trei ori pe zi (de 4 ori mai mică decât doza recomandată), doza de 20 mg de trei ori pe zi (doza recomandată) şi doza de 80 mg de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată)). În total, majoritatea subiecţilor nu mai utilizaseră anterior tratament specific pentru HAP (83,4%). Pentru majoritatea subiecţilor, etiologia HAP a fost idiopatică (71,7%). Cea mai frecventă clasă funcţională OMS a fost clasa III (57,7% dintre subiecţi). Toate cele trei grupuri de tratament au fost echilibrate optim referitor la caracteristicile demografice ale antecedentelor stratificate la momentul iniţial cu privire la tratamentul HAP şi la etiologia HAP, precum şi la categoriile claselor funcţionale OMS.

Ratele de mortalitate au fost 26,4% (n=34) pentru doza de 5 mg de trei ori pe zi, 19,5% (n=25) pentru doza de 20 mg de trei ori pe zi şi 14,8% (n=19) pentru doza de 80 mg de trei ori pe zi.

Copii şi adolescenţi

*Hipertensiune arterială pulmonară*

Un număr total de 234 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani au fost trataţi într-un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, cu grup paralel placebo controlat, cu doze variabile. Subiecţii (38 % bărbaţi şi 62 % femei) aveau greutatea corporală ≥ 8 kg şi prezentau hipertensiune pulmonară primară (HPP) [33 %], sau HAP secundară unei afecţiuni cardiace congenitale [şunt sistemico-pulmonar 37 %, intervenţie chirurgicală 30 %]. În acest studiu clinic, 63 din 234 (27 %) pacienţi aveau vârsta < 7 ani (doză mică de sildenafil = 2, doză medie de sildenafil = 17, doză mare de sildenafil = 28, placebo = 16) şi 171 din 234 (73 %) pacienţi aveau vârsta de 7 ani sau mai mare (doză mică de sildenafil = 40, doză medie de sildenafil = 38, doză mare de sildenafil = 49, placebo = 44). La momentul iniţial majoritatea subiecţilor erau în clasă funcţională OMS I (75/234, 32 %) sau II (120/234, 51 %); mai puţini pacienţi erau în clasă III (35/234, 15 %) sau IV (1/234, 0.4 %); pentru câţiva pacienţi (3/234, 1.3 %) nu a fost cunoscută clasa funcţională OMS.

Pacienţii nu mai utilizaseră anterior tratament specific pentru HAP (pacienţi naivi) iar utilizarea de prostacicline, analogi de prostacicline şi antagonişti ai receptorilor de endotelină nu a fost permisă şi nici utilizarea suplimentelor cu arginină, nitraţilor, blocantelor alfa-adrenergice şi inhibitorilor CYP450 3A4 potenţi.

Obiectivul primar al studiului a fost evaluarea eficacităţii tratamentului cronic de 16 săptămâni cu sildenafil oral la pacienţi pediatrici, în îmbunătăţirea capacităţii de efort măsurate prin Testul Exerciţiului Cardiopulmonar (CPET) la pacienţii capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul (n = 115). Obiectivele secundare au inclus monitorizare hemodinamică, evaluare simptomelor, clasa funcţională OMS, modificări ale tratamentului de fond şi măsurarea calităţii vieţii.

Subiecţii au fost incluşi în unul din trei grupuri de tratament cu sildenafil, în care s-a administrat Revatio de trei ori pe zi în regim de doză mică (10 mg), doză medie (10-40 mg) sau doză mare (20-80 mg) sau placebo. În cadrul unui grup, dozele efectiv administrate au depins de greutatea corporală (vezi pct. 4.8). Proporţia de pacienţi la care se administra medicaţie de susţinere la momentul iniţial (anticoagulante, digoxin, blocante ale canalelor de calcium diuretice şi/sau oxigen) a fost asemănătoare pentru grupul de tratament combinat cu sildenafil (47,7 %) şi grupul placebo (41,7 %).

Criteriul final principal a fost modificarea placebo-ajustată a valorii maxime a volumului de oxigen consumat (VO2), de la momentul iniţial până la săptămâna 16, măsurată prin testarea CPET în grupurile de doze combinate (Tabel 2). Un total de 106 din 234 (45 %) de pacienţi au fost apţi pentru evaluare prin CPET, fiind acei copii cu vârsta ≥ 7 ani, capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul. Copiii cu vârsta < 7 ani (doze de sildenafil combinate = 47; placebo = 16) au fost evaluabili doar pentru criteriile finale secundare. La momentul iniţial valoarile maxime mediane ale volumului de oxigen consumat (VO2) erau comparabile în cadrul grupurilor de tratament cu sildenafil (17,37 până la 18,03 ml/kg/min) şi uşor mai mari pentru grupul placebo (20,02 ml/kg/min). Rezultatele analizei principale (grupurile de doze combinate faţă de placebo) nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (p = 0,056) (vezi Tabel 2). Diferenţa estimată dintre doza medie de sildenafil şi placebo a fost 11,33 % (IÎ 95 %: 1,72 până la 20,94) (vezi Tabel 2).

**Tabel 2: Modificare procentuală faţă de momentul iniţial, placebo ajustată, a valorii maxime a VO2, în funcţie de grupul de tratament activ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Grupul de tratament** | **Diferenţă estimată** | **Interval de încredere 95%** |
| **Doză mică**  **(n=24)** | 3,81 | -6,11, 13,73 |
| **Doză medie**  **(n=26)** | 11,33 | 1,72, 20,94 |
| **Doză mare**  **(n=27)** | 7,98 | -1,64, 17,60 |
| **Grupurile de doze combinate**  **(n=77)** | 7,71  (p = 0,056) | -0,19, 15,60 |

*n=29 pentru grupul placebo*

*Estimările au fost facute pe baza analizei ANCOVA cu ajustări ale valorile maxime ale VO2, etiologiei şi categoriei de greutate la momentul iniţial pentru covariabile*

Îmbunătăţirile asociate dozelor au fost observate în cazul indexului de rezistenţă vasculară pulmonară (IRVP) şi presiunea arterială pulmonară medie (PAPm). În grupurile de tratament cu sildenafil în doză crescută şi medie s-au înregistrat scăderi ale IRVP faţă de placebo, din 18 % (IÎ 95 %: 2 % până la 32 %) şi respectiv 27 % (IÎ 95 %: 14 % până la 39 %), în timp ce în grupul de tratament cu doză scăzută nu s-a înregistrat nici o diferenţă semnificativă faţă de placebo (diferenţă de 2 %). În comparaţie cu placebo, în grupurile de tratament cu sildenafil în doză medie şi crescută s-au înregistrat modificări ale PAPm faţă de momentul iniţial de -3.5 mmHg (IÎ 95 %: -8,9, 1,9) şi respectiv -7.3 mmHg (IÎ 95 %: -12,4, -2,1), în timp ce în grupul de tratament cu doză mică nu s-a înregistrat o diferenţă semnificativă faţă de placebo (diferenţă de 1,6 mmHg). Îmbunătăţiri ale indicelui cardiac au fost observate în cazul tuturor celor trei grupuri de tratament cu sildenafil faţă de placebo, 10 % pentru grupul de tratament cu doză mică, 4 % pentru grupul de tratament cu doză medie şi respectiv 15 % pentru grupul de tratament cu doză mare.

Îmbunătăţiri semnificative de clasă funcţională au fost demonstrate doar la pacienţii trataţi cu doze mari de sildenafil în comparaţie cu placebo. Riscurile relative pentru grupurile de tratament cu sildenafil în doză mică, medie şi mare comparativ cu placebo au fost de 0,6 (IÎ 95 %: 0,18, 2,01), 2,25 (IÎ 95 %: 0,75, 6,69) şi respectiv 4,52 (IÎ 95 %: 1,56, 13,10).

Date obţinute din extensia de lungă durată

Din cei 234 de copii trataţi în studiul de scurtă durată controlat cu placebo, 220 de subiecţi au fost incluşi în extensia de lungă durată a studiului. Subiecţii din grupul placebo în cadrul studiului de scurtă durată au fost redistribuiţi aleatoriu în grupuri de tratament cu sildenafil; pacienţii cu greutatea ≤ 20 kg au fost distribuiţi în grupurile cu doză medie sau mare (1:1), în vreme ce subiecţii cu greutatea > 20 kg au fost distribuiţi în grupurile cu doză mică, medie sau mare (1:1:1). Din totalul de 229 de subiecţi trataţi cu sildenafil, 55 au fost incluşi în grupul cu doză mică, 74 în grupul cu doză medie şi respectiv 100 în grupul cu doză mare. Pe parcursul studiilor de scurtă şi lungă durată, durata totală a tratamentului de la începutul studiului dublu-orb pentru subiecţi individuali a fost cuprinsă între 3 şi 3129 de zile. În funcţie de grupul de tratament cu sildenafil, durata mediană a tratamentului cu sildenafil a fost de 1696 de zile (excluzând 5 subiecţi cărora li s-a administrat placebo în studiul dublu-orb şi care nu a fost trataţi în extensia pe termen lung a studiului).

Estimările Kaplan-Meier cu privire la supravieţuirea după 3 ani la pacienţi cu greutatea > 20kg la momentul iniţial, au fost 94 %, 93 % şi 85 % pentru grupurile de tratament cu doză mică, medie şi respectiv mare; la pacienţi cu greutatea ≤ 20kg la momentul iniţial, estimările de supravieţuire au fost 94 % şi 93 % pentru pacienţii din grupurile de tratament cu doză medie şi respectiv mare (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

Pe parcursul desfăşurării studiului, au fost raportate în total 42 de decese, în timpul tratamentului sau în cadrul etapei de urmărire a supravieţuirii. 37 de decese au survenit înaintea unei decizii a Comitetul de Monitorizare a Datelor de a trece subiecţii la o doză mai mică, pe baza unui dezechilibru de mortalitate observat cu creşterea dozelor de sildenafil. Din totalul de 37 de decese, numărul (%) de decese a fost de 5/55 (9,1%) în grupul cu doză mică, 10/74 (13,5%) în grupul cu doză medie şi respectiv de 22/100 (22%) în grupul cu doză mare. Ulterior, au mai fost raportate suplimentar 5 decese. Cauzele deceselor au fost legate de HAP. Nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate în cazul copiilor şi adolescenţilor cu HAP (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Valoarea maximă a VO2 a fost evaluată după un an de la începerea studiului placebo controlat. Dintre acei pacienţi trataţi cu sildenafil, capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul CPET (testul Cardio Pulmonar), la 59/114 subiecţi (52 %) nu s-a înregistrat nicio deteriorare a valorii maxime a VO2 de la începutul tratamentului cu sildenafil. În mod asemănător, la evaluarea după 1 an, 191 din 229 pacienţi (83 %) care primiseră sildenafil şi-au menţinut sau îmbunătăţit clasa funcţională OMS.

*Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului*

Un studiu randomizat, dublu-orb, cu două brațe, grup paralel, controlat cu placebo a fost realizat la 59 de nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHN) sau insuficiență respiratorie hipoxică (HRF) și cu risc de PPHN cu indice de oxigenare (OI)> 15 și <60. Obiectivul principal a fost evaluarea eficacității și siguranței IV sildenafil atunci când s-a adăugat la oxidul nitric inhalat (iNO) comparativ cu iNO ȋn monoterapie.

Obiectivele co-primare au fost rata de eșec a tratamentului, definită ca necesitate de tratament suplimentar care vizează PPHN, necesitate de oxigenare cu membrană extracorporeală (ECMO) sau deces în timpul studiului; și timpul pentru tratamentul cu iNO după inițierea medicamentului de studiu IV pentru pacienții fără eșec de tratament. Diferența ratelor de eșec ale tratamentului nu a fost semnificativă statistic între cele două grupuri de tratament (27,6% și 20,0% în grupul iNO + IV sildenafil și, respectiv, grupul iNO + placebo). Pentru pacienții fără eșec de tratament, timpul mediu pentru tratamentul cu iNO după inițierea medicamentului de studiu IV a fost același, aproximativ 4,1 zile, pentru cele două grupuri de tratament.

Au fost raportate evenimente adverse emergente de tratament și evenimente adverse grave la 22 (75,9%) și 7 (24,1%) subiecți din grupul de tratament iNO + IV sildenafil, respectiv, și la 19 (63,3%) și 2 (6,7%) subiecți la grupul iNO + placebo, respectiv. Cele mai frecvent raportate evenimente adverse emergente ale tratamentului au fost hipotensiunea (8 [27,6%] subiecți), hipokaliemie (7 [24,1%] subiecți), anemie și sindrom de retragere a medicamentului (4 [13,8%] subiecți) și bradicardie (3 [10,3%) ] subiecți) în grupul de tratament iNO + IV sildenafil și pneumotorax (4 [13,3%] subiecți), anemie, edem, hiperbilirubinemie, creșterea proteinei C-reactivă și hipotensiune arterială (3 [10,0%] subiecți) în grupul de tratament iNO + placebo (vezi pct. 4.2).

* 1. **Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

Sildenafil se absoarbe rapid. Concentraţiile plasmatice maxime observate după administrarea orală în condiţii de repaus alimentar a unei doze, sunt atinse în decurs de 30–120 minute (în medie 60 minute). Valoarea medie a biodisponibilităţii absolute după administrare orală este de 41 % (în intervalul 25–63 %). După administrare orală de trei ori pe zi a sildenafilului, ASC şi Cmax cresc proporţional cu doza pentru intervalul de doze 20-40 mg. După administrarea orală a 80 mg de trei ori pe zi a fost observată o creştere a concentraţiei plasmatice de sildenafil la valori mai mari decât cele proporţionale cu doza. La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, biodisponibilitatea orală a sildenafilului după administrarea dozei de 80 mg de trei ori pe zi a fost în medie cu 43 % (IC 90%: 27-60 %) mai mare decât cea observată la dozele mai mici.

În cazul în care sildenafil este administrat odată cu alimentele, viteza de absorbţie scade, cu o întârziere medie de 60 minute a Tmax şi o reducere medie de 29 % a Cmax. Totuşi, valoarea absorbţiei nu a fost afectată în mod semnificativ (ASC a scăzut cu 11 %).

Distribuţie

Volumul mediu de distribuţie la starea de echilibru (Vss) pentru sildenafil este de 105 l, indicând distribuţia tisulară. După administrarea orală a dozei de 20 mg de trei ori pe zi, media concentraţiilor plasmatice totale maxime pentru sildenafil la starea de echilibru este de aproximativ 113 ng/ml. Sildenafilul şi principalul său metabolit circulant, N–demetil sunt legaţi în proporţie de aproximativ 96 % de proteinele plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentraţiile totale ale medicamentului.

Metabolizare

Sildenafil este metabolizat în principal de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea majoră) şi CYP2C9 (calea minoră). Principalul metabolit circulant rezultă prin N–demetilarea sildenafilului. Acest metabolit are un profil de selectivitate pentru PDE similar cu al sildenafilului şi o potenţă a activităţii *in vitro* pentru PDE5 de aproximativ 50 % din cel al medicamentului netransformat. Metabolitul N–demetil este metabolizat în continuare, cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de aproximativ 4 ore. La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, concentraţiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 72 % din cele observate la sildenafil după administrarea a 20 mg de trei ori pe zi (contribuind deci la efectele farmacologice ale sildenafilului cu 36 %). Efectele consecutive asupra eficacităţii nu sunt cunoscute.

Eliminare

Clearance–ul corporal total al sildenafilului este de 41 l/oră, rezultând un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 3–5 ore. După administrare, fie orală, fie intravenoasă, sildenafilul este excretat sub formă de metaboliţi predominant în materiile fecale (aproximativ 80 % din doza administrată oral) şi într–o proporţie mai mică în urină (aproximativ 13 % din doza administrată oral).

Profilul farmacocinetic la grupuri speciale de pacienţi

*Vârstnici*

Voluntarii vârstnici sănătoşi (65 ani sau peste) au prezentat un clearance redus al sildenafilului, observându-se creşteri de aproximativ 90 % ale concentraţiilor plasmatice ale sildenafilului şi ale metabolitului activ N-demetil, comparativ cu cele observate la voluntarii sănătoşi tineri (18–45 ani). Datorită legării diferite de proteinele plasmatice în funcţie de vârstă, creşterea concentraţiilor plasmatice ale sildenafilului liber a fost de aproximativ 40 %.

*Insuficienţă renală*

După administrarea unei doze orale unice de 50 mg sildenafil la voluntarii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 30–80 ml/min), profilul farmacocinetic al sildenafilului nu a fost modificat. La voluntarii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance–ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creştere medie a ASC cu 100 % şi a Cmax cu 88 %, comparativ cu voluntarii de aceeaşi vârstă şi fără insuficienţă renală. În plus, valorile ASC şi ale Cmax pentru metabolitul N-demetil au fost crescute semnificativ, cu 200 %, respectiv cu 79 % la subiecţii cu insuficienţă renală severă comparativ cu subiecţii cu funcţie renală normală.

*Insuficienţă hepatică*

La voluntarii cu ciroză hepatică uşoară până la moderată (Child–Pugh A şi B) clearance–ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creştere a ASC (85 %) şi Cmax (47 %), comparativ cu voluntarii de aceeaşi vârstă şi fără insuficienţă hepatică. În plus, valorile ASC şi Cmax ale metabolitului N-demetil au fost semnificativ crescute, cu 154 % şi, respectiv, cu 87 %, la pacienţii cu ciroză faţă de cei cu funcţie hepatică normală. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, farmacocinetica sildenafilului nu a fost studiată.

*Farmacocinetică populaţională*

La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, concentraţiile medii la starea de echilibru plasmatic au fost cu 20-50 % mai mari pentru dozele investigate de 20-80 mg de trei ori pe zi, comparativ cu voluntarii sănătoşi. Valoarea Cmin a fost de două ori mai mare faţă de cea a voluntarilor sănătoşi. Ambele rezultate sugerează un clearance mai mic şi/sau o biodisponibilitate orală mai mare ale sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară faţă de cele ale voluntarilor sănătoşi.

*Copii şi adolescenţi*

Analiza profilului farmacocinetic al sildenafilului la pacienţii incluşi în studiile clinice pediatrice, a arătat că greutatea corporală este un bun indicator al expunerii la medicament la copii. S-a estimat că valorile timpului de înjumătăţire prin eliminare a concentraţiei plasmatice de sildenafil variază între 4,2 şi 4,4 ore pentru o greutate corporală de 10 până la 70 kg, fără a se înregistra diferenţe semnificative din punct de vedere clinic. Cmax după administrarea orală a unei doze unice de 20 mg de sildenafil a fost estimată la 49 ng/ml, 104 ng/ml şi 165 ng/ml pentru pacienţi cu greutatea corporală de 70 kg, 20 kg şi respectiv 10 kg. Cmax după administrarea orală a unei doze unice de 10 mg de sildenafil a fost estimată la 24 ng/ml, 53 ng/ml şi 85 ng/ml pentru pacienţi cu greutatea corporală de 70 kg, 20 kg şi respectiv 10 kg. Tmax estimat a fost de aproximativ 1 oră şi a fost aproape independent de greutatea corporală.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

La puii de şobolani cărora li s-a administrat pre- şi postnatal doza de 60 mg/kg sildenafil, au fost observate o diminuare a dimensiunilor şi greutăţii în ziua 1 şi o scădere a supravieţuirii cu 4 zile, la expuneri de aproximativ 5 ori mai mari decât cele asociate dozei de 20 mg de trei ori pe zi la om. Efectele adverse apărute în studiile non-clinice au fost observate la expuneri considerate a fi în exces suficient de mari faţă de expunerea maximă la om, demonstrând o relevanţă redusă pentru practica clinică.

Nu au existat alte reacţii adverse în studiile non-clinice la animale la nivele de expunere similare celor clinice care sa nu fi fost observate în studiile clinice.

1. **PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1. Lista excipienţilor**

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Hidrogenofosfat de calciu (anhidru)

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Lactoză monohidrat

Triacetat de glicerol

* 1. **Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

* 1. **Perioada de valabilitate**

Comprimate: 5 ani

* 1. **Precauţii speciale pentru păstrare**

Comprimate: A nu se păstra la temperaturi peste 30ºC. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

* 1. **Natura şi conţinutul ambalajului**

Blistere de PVC/aluminiu cu 90 comprimate.

Cutii cu 90 comprimate.

90 x 1 comprimate în blistere unidoză perforate de PVC/aluminiu

Blistere de PVC/aluminiu cu 300 comprimate.

Cutii cu 300 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6. Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Fără cerinţe speciale privind eliminarea.

1. **DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Olanda

1. **NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

1. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 28 Octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri: 23 septembrie 2010

1. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Revatio 0,8 mg/ml soluţie injectabilă

1. **COMPOZIŢIE CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare mililitru de soluţie conţine sildenafil 0,8 mg (sub formă de citrat). Fiecare flacon de 20 ml conţine 12,5 ml de soluţie (sildenafil 10 mg, sub formă de citrat).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

1. **FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluţie injectabilă

Soluţie limpede, incoloră.

1. **DATE CLINICE**
   1. **Indicaţii terapeutice**

Revatio, soluţie injectabilă, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi (≥ 18 ani) cu hipertensiune arterială pulmonară cărora în mod curent li s-a prescris Revatio pe cale orală şi cărora, temporar, nu li se poate administra tratament pe cale orală, dar care sunt stabili. hemodinamic şi clinic.

Revatio (oral) este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcţională II şi III conform clasificării OMS, pentru ameliorarea capacităţii de efort. Eficacitatea a fost demonstrată pentru hipertensiunea pulmonară primară şi hipertensiunea pulmonară asociată bolilor de ţesut conjunctiv.

**4.2. Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie început şi monitorizat doar de către un medic cu experienţă în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. În cazul agravării stării clinice, chiar dacă tratamentul cu Revatio este urmat, trebuie avute în vedere alte metode de tratament.

Revatio soluţie injectabilă trebuie administrat pacienţilor cărora le-a fost deja prescris Revatio oral, ca înlocuire a administrării orale, în condiţiile în care temporar aceştia nu pot urma un tratament oral cu Revatio.

Siguranţa şi eficacitatea dozelor mai mari de 12,5 ml (10 mg) de trei ori pe zi nu au fost stabilite.

Doze

*Adulţi*

Doza recomandată este de 10 mg (corespunzător la 12,5 ml) de trei ori pe zi, administrată intravenos sub formă de injectare în bolus (vezi pct. 6.6).

O doză de 10 mg de Revatio soluţie injectabilă este de aşteptat să producă o expunere la sildenafil şi metabolitul N-demetilat al acestuia şi efecte farmacologice comparabile cu acelea ale unei doze orale de 20 mg.

*Pacienţi care utilizează alte medicamente*

În general, orice ajustare a dozei trebuie administrată numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. Dacă sildenafilul este administrat în asociere cu inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicină sau saquinavir trebuie avută în vedere o reducere treptată a dozei până la 20 mg de două ori pe zi . În cazul administrării în asociere cu inhibitori mai potenţi ai CYP3A4, cum sunt claritromicină, telitromicină şi nefazodonă se recomandă o reducere treptată a dozei până la 20 mg o dată pe zi. Pentru administrarea sildenafil cu cei mai potenţi inhibitori ai CYP3A4, vezi pct. 4.3. Pot fi necesare ajustări ale dozei de sildenafil în cazul administrării acestuia în asociere cu inductori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici ( ≥ 65 ani)*

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii vârstnici. Eficacitatea clinicăevaluată prin măsurarea distanţei parcurse prin mers pe jos în interval de 6 minute, poate fi mai scăzută la pacienţii vârstnici.

*Insuficienţă renală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală, inclusiv insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). O reducere a dozei la 20 mg de două ori pe zi trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil, doar dacă tratamentul nu este bine tolerat.

*Insuficienţă hepatică*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică (clasele A şi B Child-Pugh). O reducere a dozei la 10 mg de două ori pe zi trebuie avută în vedere după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil, doar dacă tratamentul nu este bine tolerat.

Revatio este contraindicat pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă (clasă C Child-Pugh) (vezi pct. 4.3).

*Copii şi adolescenţi*

Revatio soluţie injectabilă nu este recomandat pentru utilizare la copii sub vârsta de 18 ani datorită datelor insuficiente privind siguranţa şi eficacitatea. În afara indicaţiilor sale autorizate, sildenafil nu trebuie utilizat la nou-născuţii cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului deoarece riscurile sunt mai mari decât beneficiile (vezi pct. 5.1).

Întreruperea tratamentului:

Date limitate sugerează că întreruperea bruscă a tratamentului cu Revatio nu se asociază cu agravarea hipertensiunii arteriale pulmonare prin fenomen de rebound. Cu toate acestea, pentru a evita posibila apariţie a agravării bruşte a stării clinice după întreruperea tratamentului, trebuie avută în vedere reducerea treptată a dozelor. În perioada de întrerupere a tratamentului se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor.

Mod de administrare

Revatio soluţie injectabilă este pentru utilizare intravenoasă sub formă de injectare în bolus.

Pentru instrucţiuni privind utilizarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Co-administrarea cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) sau cu orice formă de nitraţi datorită efectelor hipotensoare ale nitraţilor (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Asocierea cu cei mai potenţi inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir), vezi pct. 4.5.

Pacienţii care şi-au pierdut vederea la un ochi datorită neuropatiei optice ischemice anterioare, non-arteritice, (NAION) indiferent dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.4).

Siguranţa sildenafilului nu a fost studiată la următoarele subgrupe de pacienţi şi, de aceea, este contraindicată administrarea sa:

Insuficienţă hepatică severă

Antecedente recente de accident vascular cerebral sau infarct miocardic

Hipotensiune arterială severă (tensiune arterială < 90/50 mmHg) la începerea tratamentului.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Nu sunt disponibile date clinice pentru administrarea sildenafil IV la pacienţii care nu sunt stabili din punct de vedere clinic sau hemodinamic. Ca urmare, nu este recomandată utilizarea la aceşti pacienţi.

Eficacitatea administrării Revatio nu a fost stabilită la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară severă (clasă funcţională IV). Dacă starea clinică se agravează, trebuie avute în vedere tratamente recomandate pentru stadiul sever al bolii (de exemplu epoprostenol) (vezi pct. 4.2).

Raportul beneficiu-risc al sildenafilului nu a fost stabilit la pacienţii încadraţi în clasa funcţională OMS I de hipertensiune arterială pulmonară.

Studii cu sildenafil au fost efectuate în forme de hipertensiune arterială pulmonară legate de HAP primară (idiopatică), asociată cu boală de ţesut conjunctiv sau afecţiune cardiacă congenitală (vezi pct. 5.1). Utilizarea sildenafillului în alte forme de HAP nu este recomandată.

Retinita pigmentară

Siguranţa sildenafilului nu a fost studiată la pacienţi cu tulburări retiniene degenerative ereditare diagnosticate, cum ar fi *retinita pigmentară* (un număr mic al acestor pacienţi prezintă tulburări genetice ale fosfodiesterazelor retiniene) şi, de aceea, nu este recomandată utilizarea sa.

Acţiunea vasodilatatoare

Atunci când prescriu sildenafil, medicii trebuie să se gândească cu atenţie dacă pacienţii cu afecţiuni concomitente pot fi afectaţi în mod nefavorabil de efectele vasodilatatoare uşoare sau moderate ale sildenafilului, de exemplu pacienţii cu hipotensiune arterială, pacienţii cu depleţie hidrică, cu obstrucţie a căii de ejecţie a ventriculului stâng sau cu tulburare vegetativă (vezi pct. 4.4).

Factori de risc cardiovascular

Conform experienţei acumulate după punerea pe piaţă a sildenafilului pentru tratamentul disfuncţiei erectile la bărbat, au fost raportate evenimente cardiovasculare grave, inclusiv infarctul miocardic, angina pectorală instabilă, moartea subită de cauză cardiacă, aritmia ventriculară, hemoragia cerebro-vasculară, atacul ischemic tranzitoriu, hipertensiunea şi hipotensiunea arterială, în asociere temporală cu utilizarea sildenafilului. Majoritatea acestor pacienţi, dar nu toţi pacienţii, prezentau factori de risc cardiovascular preexistenţi. Multe evenimente au fost raportate ca având loc în timpul sau la scurt timp după actul sexual, câteva fiind raportate ca având loc la scurt timp după utilizarea sildenafilului fără desfăşurarea actului sexual. Nu este posibil să fie stabilit dacă aceste evenimente sunt în relaţie directă cu aceşti factori sau cu alţii.

Priapism

Sildenafilul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu deformări anatomice ale penisului (cum ar fi angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau la pacienţii cu afecţiuni predispozante pentru priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienţei cu sildenafil după punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri de erecţie prelungită şi priapism. În eventualitatea în care o erecţie persistă mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite imediat asistenţă medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, există riscul lezării ţesutului penian şi pierderea permanentă a potenţei (vezi pct. 4.8).

Crize vaso-ocluzive la pacienţi cu siclemie

Sildenafil nu trebuie utilizat la pacienţii cu hipertensiune pulmonară secundară siclemiei. Într-un studiu clinic au fost raportate mai frecvent crizele vaso-ocluzive care au necesitat spitalizare de către pacienţii trataţi cu Revatio comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo, ceea ce a condus la o încheiere prematură a acestui studiu.

Reacţii adverse oculare

Au fost raportate spontan cazuri de defecte vizuale în relaţie cu administrarea sildenafilului şi a altor inhibitori ai PDE5. Cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică, o afecţiune rară, au fost raportate spontan şi într-un studiu observaţional referitor la administrarea sildenafilului şi a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). În cazul apariţiei subite a unei tulburări de vedere, tratamentul trebuie întrerupt imediat şi trebuie luate în considerare alternative terapeutice (vezi pct.4.3).

Blocante alfa-adrenergice

Se recomandă administrarea cu precauţie a sildenafilului la pacienţi aflaţi în tratament cu blocante alfa-adrenergice, deoarece administrarea asociată poate determina hipotensiune arterială simptomatică la pacienţii susceptibili (vezi pct. 4.5). Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariţiei hipotensiunii arteriale posturale, pacienţii trebuie să fie stabili hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a începe tratamentul cu sildenafil. Medicii trebuie să sfătuiască pacienţii ce să facă în cazul apariţiei simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

Tulburări de sângerare

Studiile efectuate cu trombocite umane au evidenţiat că, *in vitro,* sildenafilul potenţează efectul antiagregant al nitroprusiatului de sodiu*.* Nu există informaţii referitoare la siguranţa administrării sildenafilului la pacienţii cu tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ. De aceea, sildenafilul trebuie să fie administrat la aceşti pacienţi numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil.

Antagonişti ai vitaminei K

La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, poate exista un risc crescut de sângerare atunci când este început tratamentul cu sildenafil la pacienţii care utilizează deja antagonişti ai vitaminei K, mai ales la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară secundară bolii de ţesut conjunctiv.

Boala veno-ocluzivă

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune pulmonară asociată bolii veno-ocluzive pulmonare. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de edem pulmonar care a pus în pericol viaţa în cazul utilizării vasodilatatoarelor (mai ales prostacicline) la aceşti pacienţi. De aceea, dacă apar semne de edem pulmonar în timpul administrării sildenafilului pacienţilor cu hipertensiune pulmonară, trebuie avută în vedere posibilitatea existenţei bolii veno-ocluzive asociate.

Utilizarea sildenafil în asociere cu bosentan

Eficacitatea sildenafil la pacienţi aflaţi deja în tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod concludent (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

Utilizarea concomitentă cu alţi inhibitori ai PDE5

Siguranţa şi eficacitatea sildenafil la administrarea concomitentă cu alţi inhibitori ai PDE5, inclusiv Viagra, nu a fost studiată la pacienţii cu HAP, această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Dacă nu se specifică altfel, studiile de interacţiune medicamentoasă au fost efectuate la subiecţi adulţi sănătoşi de sex masculin, utilizându-se sildenafil oral. Aceste rezultate sunt relevante şi pentru alte populaţii sau căi de administrare.

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului intravenos

Previziunile bazate pe modelul farmacocinetic sugerează faptul că interacţiunile de tip medicament – medicament cu inhibitori CYP3A4 ar trebui să fie mai puţine decât cele observate după administrarea orală de Sildenafil. Se aşteaptă ca amplitudinea interacţiunii pentru sildenafil administrat pe cale intravenoasă să fie redusă, deoarece în cazul sildenafilului oral interacţiunile sunt determinate, cel puţin parţial, de efectelor metabolizării la primul pasaj.

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului oral

*Studii in vitro*

Metabolizarea sildenafilului este mediată în principal de către izoenzimele 3A4 (calea majoră) şi 2C9 (calea minoră) ale citocromului P450 (CYP). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance–ul sildenafilului, iar inductorii acestor enzime pot creşte clearance-ul sildenafilului. Pentru recomandări de dozaj, vezi pct. 4.2 şi pct 4.3.

*Studii in vivo*

A fost evaluată administrarea sildenafilului oral în asociere cu epoprostenol intravenos (vezi pct. 4.8 şi pct.5.1).

Eficacitatea şi siguranţa administrării sildenafilului în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (de exemplu ambrisentan, iloprost) nu a fost evaluată în studii clinice controlate.Prin urmare, se recomandă prudenţă în cazul administrării în asociere.

Eficacitatea şi siguranţa sildenafil în asociere cu alţi inhibitori PDE5 nu a fost studiată la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.4).

Analiza parametrilor farmacocinetici populaţionali efectuată pe baza datelor obţinute în studiile clinice referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară a evidenţiat o reducere a clearance-ului sildenafilului şi/sau o creştere a biodisponibilităţii orale atunci când acesta a fost administrat în asociere cu substraturi ale CYP3A4 şi cu asocierea dintre substraturi ale CYP3A4 şi beta-blocante. Aceştia au fost singurii factori cu impact semnificativ statistic asupra parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului oral la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară. Expunerea la sildenafil oral a pacienţilor aflaţi în tratament cu substraturi ale CYP3A4 şi cu asocieri dintre substraturi ale CYP3A4 şi beta-blocante a fost cu 43 % şi, respectiv, cu 66 % mai mare comparativ cu cea a pacienţilor cărora nu li s-au administrat medicamente din aceste clase. Expunerea la sildenafil a fost de 5 ori mai mare în cazul utilizării unei doze de 80 mg de trei ori pe zi, comparativ cu expunerea corespunzătoare unei doze orale de 20 mg de trei ori pe zi. Acest interval al concentraţiilor corespunde creşterii expunerii la sildenafil observate în studiile de interacţiune medicamentoasă special concepute cu inhibitori ai CYP3A4 (cu excepţia inhibitorilor cei mai potenţi ai CYP3A4, de exemplu ketoconazolul, itraconazolul, ritonavirul).

Inductorii CYP3A4 par a avea un impact substanţial asupra parametrilor farmacocinetici la administrarea orală a sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, ceea ce a fost confirmat în studiile de interacţiune *in vivo* cu bosentanul, inductor al CYP3A4.

Administrarea concomitentă a bosentan (un inductor moderat al izoenzimelor CYP3A4, CYP2C9 şi posibil CYP2C19) în doză de 125 mg de două ori pe zi cu sildenafil oral 80 mg de trei ori pe zi (la starea de echilibru) timp de 6 zile la voluntari sănătoşi a determinat o scădere de 63 % a ASC pentru sildenafil. O analiză farmacocinetică populaţională a datelor obţinute din studiile clinice după tratamentul cu sildenafil la pacienţii adulţi cu HAP, incluzând un studiu de 12 săptămâni de evaluare a eficacităţii şi siguranţei administrării orale de sildenafil 20 mg de trei ori pe zi, atunci când este asociată unei doze fixe de bosentan (62,5 mg – 125 mg de două ori pe zi) a indicat o scădere a expunerii la sildenafil în cazul administrării concomitente de bosentan, similară cu cea observată la voluntari sănătoşi (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Eficacitatea sildenafilului trebuie monitorizată cu atenţie la pacienţii care utilizează inductori puternici ai CYP3A4, cum ar fi carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, sunătoarea şi rifampicina.

Administrarea asociată de ritonavir la starea de echilibru (în doză de 500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al proteazei HIV, care este şi un inhibitor potent al citocromului P450, cu sildenafil oral (în doză unică de 100 mg), a determinat creşterea cu 300 % (de 4 ori) a Cmax a sildenafilului şi cu 1000 % (de 11 ori) a ASC a sildenafilului. La 24 ore valorile concentraţiei plasmatice a sildenafilului au fost încă de aproximativ 200 ng/ml, comparativ cu aproximativ 5 ng/ml atunci când sildenafilul a fost administrat în monoterapie. Această constatare este în concordanţă cu efectele marcate ale ritonavirului asupra unui spectru larg de substraturi ale citocromului P450. Pe baza acestor date farmacocinetice rezultă că administrarea asociată de sildenafil şi ritonavir este contraindicată la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.3).

Administrarea asociată de saquinavir la starea de echilibru (în doză de 1200 mg de trei ori pe zi), un alt inhibitor al proteazei HIV şi al CYP3A4 cu sildenafil oral (în doză unică de 100 mg) a determinat creşterea cu 140 % a Cmax a sildenafilului şi cu 210 % a ASC a sildenafilului. Sildenafilul nu a influenţat parametrii farmacocinetici ai saquinavirului. Pentru recomandări de dozaj vezi pct. 4.2.

Atunci când sildenafil oral a fost administrat în doza unică de 100 mg în asociere cu eritromicina la starea de echilibru (în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), un inhibitor moderat al CYP3A4, s-a înregistrat o creştere cu 182 % a expunerii sistemice la sildenafil (ASC). Pentru recomandări de dozaj vezi pct. 4.2. La voluntarii sănătoşi de sex masculin nu s-a înregistrat nici un efect al azitromicinei (în doză de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC, Cmax, Tmax, constantei vitezei de eliminare sau timpului de înjumătăţire plasmatică corespunzător ale sildenafilului oral sau ale principalului său metabolit circulant. Nu este necesară ajustarea dozelor. La voluntari sănătoşi, cimetidina (800 mg), un inhibitor al citocromului P450 şi inhibitor nespecifc al CYP3A4, a deteminat o creştere cu 56 % a concentraţiei plasmatice a sildenafilului când a fost administrată în asociere cu sildenafilul (50 mg) . Nu este necesară ajustarea dozelor.

Există posibilitatea ca inhibitorii cei mai potenţi ai CYP3A4, cum sunt ketoconazol şi itraconazol, să aibă efecte similare cu ale ritonavirului (vezi pct. 4.3). Există posibilitatea ca inhibitorii CYP3A4 precum claritromicina, telitromicina şi nefazodona să aibă un efect cu intensitate intermediară între cea a ritonavirului şi cea a inhibitorilor CYP3A4precum saquinavirul sau eritromicina), expunerea estimată fiind de 7 ori mai mare. Prin urmare, se recomandă ajustarea dozelor atunci când sunt utilizaţi inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct.4.2).

Analiza parametrilor farmacocinetici populaţionali efectuată pe baza datelor obţinute în studiile clinice la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară trataţi cu sildenafil oral au sugerat că administrarea asociată a beta-blocantelor cu substraturi ale CYP3A4 poate determina creşteri suplimentare ale expunerii la sildenafil, comparativ cu cea observată în cazul administrarării substraturilor CYP3A4 în monoterapie.

Sucul de grapefruit este un inhibitor slab al CYP3A4 implicat în metabolismul de la nivelul peretelui intestinal şi poate determina creşteri neînsemnate ale valorilor concentraţiei plasmatice a sildenafilului oral. Nu este necesară ajustarea dozelor dar administrarea concomitentă a sildenafilului cu suc de grapefruit nu este recomandată.

Dozele unice de antiacide (hidroxid de magneziu/hidroxid de aluminiu) nu au afectat biodisponibilitatea orală a sildenafilului.

Administrarea asociată a contraceptivelor orale (etinilestradiol 30 micrograme şi levonorgestrel 150 micrograme) nu a afectat parametrii farmacocinetici ai sildenafilului.

Nicorandil este un medicament hibrid cu acţiune de activare a canalelor de potasiu şi de nitrat. Datorită nitratului din componenţă are potenţialul de a determina interacţiuni severe cu sildenafil. (vezi pct. 4.3).

Efectelor sildenafilului oral asupra altor medicamente

*Studii in vitro*

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 şi 3A4 (CI50> 150 micromoli) ale citocromului P450.

Nu sunt disponibile date referitoare la interacţiunile dintre sildenafil şi inhibitori nespecifici ai fosfodiesterazelor cum sunt teofilina sau dipiridamolul.

*Studii in vivo*

Nu a fost observată nici o interacţiune semnificativă atunci când sildenafil oral (50 mg) a fost administrat concomitent cu tolbutamida (250 mg) sau warfarina (40 mg), ambele metabolizate de CYP2C9.

Sildenafil oral nu a avut nici un efect semnificativ asupra expunerii la atorvastatină (ASC a crescut cu 11 %), ceea ce sugerează că sildenafil nu are un efect clinic relevant asupra CYP3A4.

Nu au fost observate interacţiuni semnificative între sildenafil (100 mg doză orală unică) şi acenocumarol.

Sildenafil oral (50 mg) nu a potenţat prelungirea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic (150 mg).

Sildenafil oral (50 mg) nu a potenţat efectele hipotensive ale alcoolului etilic la voluntarii sănătoşi, cu media alcoolemiilor maxime de 80 mg/dl.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoşi, la starea de echilibru plasmatic, sildenafil oral (80 mg de trei ori pe zi) a determinat creşterea cu 50 % a ASC a bosentanului (125 mg de două ori pe zi). O analiză farmacocinetică populaţională a datelor obţinute dintr-un studiu la pacienţi adulţi cu HAP aflaţi în tratament de fond cu bosentan (62,5 mg – 125 mg de două ori pe zi), a indicat o creştere (20% (95% IÎ: 9.8 - 30.8) a ASC a bosentanului în cazul administrării concomitente de sildenafil la starea de echilibru (20 de mg de trei ori pe zi) mai mică decât cea observată la voluntari sănătoşi la care s-a administrat concomitent sildenafil 80 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Într-un studiu de interacţiune specifică, în care sildenafil oral (100 mg) a fost administrat în asociere cu amlodipina la pacienţi hipertensivi, s-a produs o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism de 8 mmHg. Reducerea suplimentară corespunzătoare a tensiunii arteriale diastolice în clinostatism a fost de 7 mmHg. Aceste scăderi suplimentare ale tensiunii arteriale au avut o intensitate similară celei observate la administrarea sildenafilului în monoterapie la voluntari sănătoşi.

În trei studii de interacţiune medicamentoasă specifică, alfa-blocantul doxazosin (4 mg şi 8 mg) şi sildenafil oral (25 mg, 50 mg sau 100 mg) au fost administrate concomitent pacienţilor cu hiperplazie benignă de prostată (HBP) stabilizată sub tratamentul cu doxazosin. La aceste grupuri aflate în studiu au fost observate scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale sistolice şi diastolice în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg şi, respectiv, 8/4 mmHg şi scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale în ortostatism de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg şi, respectiv, 4/5 mmHg. Când sildenafil şi doxazosin au fost administrate concomitent pacienţilor stabilizaţi sub tratamentul cu doxazosin, au fost raportate ocazional cazuri de hipotensiune arterială posturală simptomatică. Aceste raportări au inclus ameţeli şi stare de confuzie, dar nu şi sincopă. Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienţii trataţi cu blocante alfa-adrenergice poate determina apariţia hipotensiunii arteriale simptomatice la pacienţii susceptibili (vezi pct. 4.4).

Sildenafil (100 mg doză orală unică) nu a influenţat parametrii farmacocinetici la starea de echilibru ai inhibitorului proteazei HIV, saquinavir, care este substrat/inhibitor al CYP3A4.

În concordanţă cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potenţează efectele hipotensive ale nitraţilor şi, de aceea, este contraindicată administrarea asociată a sildenafilului cu donori de oxid nitric sau cu orice tip de nitraţi (vezi pct. 4.3).

*Riociguat*

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensoare ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Sildenafil oral nu are nici un impact semnificativ clinic asupra concentraţiilor plasmatice ale contraceptivelor orale (etinilestradiol 30 micrograme şi levonorgestrel 150 micrograme).

Adăugarea unei singure doze de sildenafil la sacubitril/valsartan la pacienții cu hipertensiune arterială, la starea de echilibru, a fost asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, semnificativ mai mare comparativ cu administrarea de sacubitril/valsartan singur. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu sildenafil la pacienții cărora li se administrează sacubitril/valsartan.

Copii şi adolescenţi

Studiile de interacţiune au fost efectuate numai la adulţi.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă şi contracepţia la bărbaţi şi femei

Datorită lipsei datelor cu privire la efectele Revatio la femei gravide, Revatio nu este recomandat la

femei aflate la vârsta fertilă decât dacă sunt utilizate măsuri de contracepţie adecvate

Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea sildenafilului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii şi dezvoltării embrionare/fetale. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Datorită lipsei datelor, Revatio nu trebuie utilizat de femeile gravide decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există studii adecvate şi bine controlate la femeile care alăptează. Datele obţinute de la o singură pacientă care a alăptat indică faptul că sildenafilul şi metabolitul său activ, n-desmetilsildenafilul, se excretă în laptele matern în concentrații foarte scăzute. Nu sunt disponibile date clinice privind reacţiile adverse la copiii alăptaţi, însă nu se anticipează reacţii adverse provocate de cantităţile ingerate. Medicii care prescriu medicamentul trebuie să facă o evaluare clinică atentă a mamei privind necesitatea administrării de sildenafil şi a potenţialelor reacţii adverse asupra copilului alăptat.

Fertilitatea

Datele non-clinice bazate pe studiile convenţionale de fertilitate nu au indicat nici un pericol pentru om (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Revatio are influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce şi de a folosi utilaje.

Deoarece au fost raportate ameţeli şi tulburări de vedere în studiile clinice cu sildenafil, pacienţii trebuie să fie avertizaţi referitor la cum îi poate afecta Revatio, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Reacţiile adverse asociate administrării Revatio pe cale intravenoasă sunt similare celor asociate cu utilizarea Revatio oral. Deoarece datele privind utilizarea intravenosă a Revatio sunt limitate şi deoarece modelele farmacocinetice prevăd că formulările orale de 20 mg şi formulările intravenoase de 10 mg produc expuneri plasmatice similare, informaţiileprivind siguranţa administrării pe cale intravenoasă a Revatio sunt susţinute de cele pentru Revatio administrat oral.

Administrare intravenoasă

O doză de 10 mg de Revatio soluţie injectabilă este de aşteptat să producă o expunere la sildenafil şi metabolitul N-demetilat al acestuia şi efecte farmacologice comparabile cu cele ale unei doze orale de 20 mg.

Studiul A1481262 a fost un studiu de tip deschis, monocentric, cu doză unică, pentru a evalua siguranţa, tolerabilitatea şi farmacocinetica unei doze unice de sildenafil (10 mg) pe cale intravenoasă, sub formă de injecţie în bolus pacienţilor cu Hipertensiune Arterială Pulmonară (HAP) care deja primeau tratament şi erau stabilizaţi cu Revatio oral 20 mg de trei ori pe zi.

Un număr total de 10 pacienţi cu HAP au fost înrolaţi şi au finalizat studiul. Modificările posturale medii ale tensiunii arteriale sistolice şi diastolice în timp au fost mici ( < 10 mm Hg) şi au revenit către valoarea iniţială după 2 ore. Nu s-au asociat simptome de hipotensiune arterială cu aceste modificări. Modificările medii ale ritmului cardiac nu au fost semnificative clinic. Doi subiecţi au prezentat un număr total de 3 reacţii adverse (eritem tranzitor al feţei şi gâtului, flatulenţă, bufeuri). La un subiect cu cardiomiopatie ischemică severă care a manifestat fibrilaţie ventriculară şi deces la 6 zile după administrarea medicamentului în studiu, a existat o reacţie adversă gravă. S-a considerat că nu a avut legatură cu medicaţia în studiu.

Administrare orală

Într-un studiu pivot cu Revatio, controlat cu placebo, referitor la hipertensiunea arterială pulmonară, un număr total de 207 pacienţi au fost randomizaţi şi trataţi cu Revatio în doze 20 mg, 40 mg sau 80 mg de trei ori pe zi, iar 70 pacienţi au fost randomizaţi pentru administrare de placebo. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni. Frecvenţa globală de întrerupere a tratamentului la pacienţii trataţi cu sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg şi 80 mg de trei ori pe zi a fost 2,9%, 3,0% şi respectiv 8,5% comparativ cu 2,9% pentru administrare de placebo. Din cei 277 subiecţi trataţi în studiul pivotal, 259 au fost incluşi într-un studiu de extensie pe termen lung. Au fost administrate doze de până la 80 mg de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată, de 20 mg de trei ori pe zi) (N = 149 pacienţi trataţi timp de cel puţin 1 an, dintre care la 101 s-a administrat doza de 80 mg de trei ori pe zi) şi după 3 ani, 87% din cei 183 de pacienţi din grupul de tratament studiat, erau trataţi cu Revatio 80 mg de trei ori pe zi.

Într-un studiu controlat cu placebo utilizând Revatio ca adjuvant la epoprostenol intravenos în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la un număr total de 134 pacienţi s-a administrat Revatio oral (ajustarea fixă a dozelor începând de la 20 mg, la 40 mg apoi 80 mg de trei ori pe zi, în funcţie de tolerabilitate) şi epoprostenol, iar la 131 pacienţi s-a administrat placebo şi epoprostenol. Durata tratamentului a fost de 16 săptămâni. Frecvenţa globală a întreruperii tratamentului la pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol din cauza reacţiilor adverse a fost 5,2 % comparativ cu 10,7 % în grupul de pacienţi cărora li s-a administrat placebo/epoprostenol. Noile reacţii adverse care s-au observat mai frecvent în grupul de pacienţi cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol au fost hiperemia oculară, vedere înceţoşată, congestie nazală, transpiraţii nocturne, dorsalgii şi xerostomie. Evenimentele adverse cunoscute cefaleea, hiperemie facială tranzitorie, dureri ale extremităţilor şi edem s-au observat cu o frecvenţă mai mare la pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol decât la pacienţii cărora li s-a administrat placebo/epoprostenol. Dintre pacienţii care au finalizat studiul iniţial, 242 au intrat în studiul de extensie pe termen lung. Au fost administrate doze de până la 80 mg de trei ori pe zi şi după 3 ani, 68% din cei 133 de pacienţi din grupul de tratament studiat erau trataţi cu Revatio 80 mg de trei ori pe zi.

În cele două studii controlate placebo cu Revatio oral, în general, reacţiile adverse au fost uşoare până la moderate ca severitate. Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent ( > 10%) în cazul tratamentului cu Revatio faţă de placebo au fost: cefalee, hiperemie facială tranzitorie, dispepsie, diaree şi durere la nivelul extremităţilor.

Într-un studiu efectuat pentru evaluarea efectelor diferitelor valori ale dozei de sildenafil, datele de siguranţă pentru doza de sildenafil 20 mg administrată de trei ori pe zi (doza recomandată) şi pentru doza de sildenafil 80 mg administrată de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată) au fost concordante cu profilul de siguranţă stabilit pentru sildenafil în studiile anterioare privind HAP la adulţi.

Listă tabelară a reacţiilor adverse

În Tabelul 1 de mai jos, reacţiile adverse apărute la > 1 % dintre pacienţii trataţi cu Revatio şi care au fost mai frecvente (diferenţă > 1 %) în cazul administrării Revatio în doze orale de 20, 40 sau 80 mg de trei ori pe zi în cadrul studiului pivot sau în cadrul setului combinat de date referitor la Revatio din ambele studii controlate cu placebo referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară, sunt prezentate pe grupe de clasă terapeutică şi frecvenţă (foarte frecvente ( ≥ 1/10), frecvente ( ≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente ( ≥ 1/1000 şi < 1/100) şi cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Rapoartele din experienţa după punere pe piaţă sunt prezentate cu caractere italice.

**Tabelul 1: Reacţii adverse la adulţi din studiile cu sildenafil controlate cu placebo pentru HAP şi din experienţa de după punerea pe piaţă**

| **Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme şi organe**  **(V.14.0)** | **Reacţia adversă** |
| --- | --- |
| **Infecţii şi infestări**  Frecvente | celulită, gripă, bronşită, sinuzită , rinită, gastroenterită |
| **Tulburări hematologice şi limfatice**  Frecvente | anemie |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie**  Frecvente | retenţie lichidiană |
| **Tulburări psihice**  Frecvente | insomnie, anxietate |
| **Tulburări ale sistemului nervos**  Foarte frecvente  Frecvente | cefalee  migrenă, tremor, parestezie, senzaţie de arsură, hipoestezie |
| **Tulburări oculare**  Frecvente  Mai puţin frecvente  Frecvenţă necunoscută | hemoragie retiniană, tulburări de vedere, vedere înceţoşată, fotofobie, cromatopsie, cianopsie, iritaţie oculară, hiperemie oculară  reducerea acuităţii vizuale, diplopie, senzaţie anormală în ochi  *neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN)\*, ocluzie vasculară retiniană\*, defect de câmp vizual\** |
| **Tulburări acustice şi vestibulare**  Frecvente  Frecvenţă necunoscută | vertij  *pierdere subită a auzului* |
| **Tulburări vasculare**  Foarte frecvente  Frecvenţă necunoscută | hiperemie facială tranzitorie  *hipotensiune arterială* |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale**  Frecvente | epistaxis, tuse, congestie nazală |
| **Tulburări gastro-intestinale**  Foarte frecvente  Frecvente | diaree, dispepsie  gastrită, boală de reflux gastroesofagian, hemoroizi, distensie abdominală, xerostomie |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat**  Frecvente  Frecvenţă necunoscută | alopecie, eritem, transpiraţii nocturne  *erupţie tranzitorie* |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv**  Foarte frecvente  Frecvente | durere la nivelul extremităţilor  mialgii, dorsalgii |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare**  Mai puţin frecvente | hematurie |
| **Tulburări ale aparatului genital şi sânului**  Mai puţin frecvente  Frecvenţă necunoscută | hemoragie peniană, hematospermie, ginecomastie  *priaprism, erecţie crescută* |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare**  Frecvente | pirexie |

\*Aceste evenimente/reacţii au fost raportate la pacienţi care au utilizat sildenafil pentru tratamentul disfuncţiei erectile la bărbat.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

În studiile cu doză unică efectuate la voluntari sănătoşi, cu doze orale de până la 800 mg sildenafil, reacţiile adverse au fost similare celor observate în cazul administrării dozelor mai mici, dar frecvenţa de apariţie şi severitatea lor au fost crescute. La doze orale unice de 200 mg sildenafil incidenţa reacţiilor adverse (cefalee, hiperemie facială tranzitorie, ameţeli, dispepsie, congestie nazală şi tulburări de vedere) a fost crescută.

În cazuri de supradozaj, trebuie luate măsurile standard de susţinere a funcţiilor vitale. Nu este de aşteptat ca dializa renală să grăbească eliminarea sildenafilului, deoarece acesta este legat în proporţie mare de proteinele plasmatice şi nu este eliminat în urină.

1. **PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncţiei erectile. Codul ATC: G04BE03.

Mecanism de acţiune

Sildenafil este un inhibitor potent şi selectiv al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5) specifică guanozid monofosfatului ciclic (GMPc), care este responsabilă de degradarea GMPc. PDE5 nu este prezentă numai în corpii cavernoşi ai penisului, ci şi la nivelul vaselor sanguine pulmonare. Astfel, sildenafil creşte activitatea GMPc din musculatura netedă a pereţilor vasculari pulmonari determinând relaxarea acesteia. La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară acest efect poate determina vasodilataţia patului vascular pulmonar şi, la un nivel mai redus, vasodilataţie sistemică.

Efecte farmacodinamice

Studiile efectuate *in vitro* au evidenţiat că sildenafil prezintă selectivitate pentru PDE5. Efectul său este mai intens asupra PDE5 decât asupra celorlalte fosfodiesteraze cunoscute. Există o selectivitate de 10 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE6, care este implicată în calea fototransducţiei retiniene. Selectivitatea este de peste 80 ori mai mare decât cea pentru PDE1 şi de peste 700 ori decât cea pentru pentru PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 şi 11. În particular, sildenafil are o selectivitate de 4000 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE3, care este izoenzima fosfodiesterazei specifice pentru AMPc implicată în reglarea contractilităţii cardiace.

Sildenafil determină scăderi uşoare şi tranzitorii ale tensiunii arteriale, care în majoritatea cazurilor nu produc efecte clinice. După administrarea cronică a dozei orale de 80 mg de trei ori pe zi la pacienţii cu hipertensiune arterială sistemică, valoarea medie a scăderii tensiunii arteriale sistolice şi diastolice faţă de valoarea iniţială a fost de 9,4 mmHg şi, respectiv, de 9,1 mmHg. După administrarea cronică orală a 80 mg de trei ori pe zi la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară au fost observate efecte mai puţin evidente de scădere a tensiunii arteriale (reducerea a fost de 2 mmHg atât pentru tensiunea arterială sistolică, cât şi pentru cea diastolică). În cazul administrării dozei orale recomandate de 20 mg de trei ori pe zi, nu au fost observate reduceri ale tensiunii arteriale sistolice şi diastolice.

Administrarea dozelor orale unice de sildenafil de până la 100 mg la voluntari sănătoşi nu a determinat efecte clinice relevante care să corespundă unor modificări ale aspectului ECG. După administrarea cronică a 80 mg de trei ori pe zi la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară nu au fost raportate efecte clinice relevante care să corespundă unor modificări ale aspectului ECG.

Într-un studiu referitor la efectele hemodinamice ale unei doze orale unice de 100 mg sildenafil efectuat la 14 pacienţi cu boală coronariană severă (stenoză care afectează > 70 % din lumenul a cel puţin unei artere coronare), tensiunile arteriale medii sistolică şi diastolică în condiţii de repaus au scăzut cu 7 % şi, respectiv, cu 6 % faţă de valorile iniţiale. Tensiunea arterială pulmonară medie sistolică a scăzut cu 9 %. S-a demonstrat că sildenafil nu influenţează debitul cardiac şi nu afectează fluxul sanguin în arterele coronare stenozate.

La unii subiecţi examinaţi pe baza testului Farnsworth–Munsell cu 100 nuanţe de culoare la 1 oră după administrarea unei doze de 100 mg, au fost observate diferenţe uşoare şi tranzitorii în perceperea culorilor (albastru/verde), efecte care au dispărut după 2 ore de la administrarea dozei. Mecanismul postulat al acestei modificări în perceperea culorilor este corelat cu inhibarea PDE6 care este implicată în cascada fototransducţiei retiniene. Sildenafil nu are nici un efect asupra acuităţii vizuale sau asupra sensibilităţii vizuale de contrast. Într-un studiu clinic controlat cu placebo efectuat la un număr mic de pacienţi cu diagnostic de degenerescenţă maculară apărută la vârstă mică (n = 9), sildenafil (doză unică, 100 mg) nu a determinat modificări semnificative ale testelor vizuale (acuitatea vizuală, grila Amsler, testul pentru discriminarea culorilor efectuat cu ajutorul simulării luminilor semaforului, perimetrul Humphrey şi fotostresul).

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Eficacitatea sildenafilului în administrare intravenoasă la pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP)*

Este de aşteptat ca expunerea totală la sildenafil şi metabolitul său N-demetilat şi efectele farmacologice combinate să fie comparabile între o doză de 10 mg de Revatio soluţie injectabilă şi acelea ale unei doze orale de 20 mg. Aceasta se bazează numai pe datele de farmaconcinetică (vezi pct. 5.2 Proprietăţi farmacocinetice). Consecinţele unei expuneri ulterioare mai mici la metabolitul activ N-demetilat, observate după administrarea repetată IV de Revatio nu au fost documentate. Nu au fost efectuate studii clinice pentru a demonstra că aceste formulări au eficacitate comparabilă.

Studiul A1481262 a fost un studiu de tip deschis monocentric, în doză unică, care a evaluat siguranţa, tolerabilitatea şi farmacocinetica unei doze unice intravenoase de sildenafil (10 mg), administrată prin injectare în bolus la pacienţi cu Hipertensiune Arterială Pulmonară (HAP) cărora li se administra şi erau stabilizaţi cu 20 mg Revatio administrat oral, de trei ori pe zi.

Un număr total de 10 pacienţi cu HAP au fost înrolaţi şi au finalizat studiul. Opt subiecţi cărora li s-a administrat bosentan şi un subiect căruia i s-a administrat trepostinil suplimentar la bosentan şi Revatio. După administrare, au fost înregistrate presiunea arterială şi frecvenţa cardiacă, în poziţie aşezat şi în ortostatism, la 30, 60, 120, 180 şi 360 de minute după administrare. Modificările medii ale tensiunii arteriale comparativ cu valoarile iniţiale în poziţie aşezat au fost cele mai mari la 1 oră, -9,1 mmHg, (DS ± 12.5) şi -3.0 mmHg (DS ± 4.9) pentru tensiuniunea arterială sistolică şi respectiv diastolică. Modificările posturale medii ale tensiunii arteriale sistolice şi diastolice în timp au fost mici (<10 mm Hg) şi au revenit la valoarea iniţială după 2 ore.

*Eficacitatea sildenafilului oral la pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP)*

A fost realizat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo la 278 pacienţi cu hipertensiune pulmonară primară, hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv şi hipertensiune arterială pulmonară secundară reparării chirurgicale a leziunilor cardiace congenitale. Pacienţii au fost randomizaţi în 4 grupuri de tratament: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg sau sildenafil 80 mg, de trei ori pe zi. Dintre cei 278 pacienţi randomizaţi, la 277 pacienţi s-a administrat cel puţin 1 doză din medicamentul investigat. Populaţia studiată a constat din 68 (25 %) bărbaţi şi 209 (75 %) femei, cu media de vârstă de 49 ani (interval: 18-81 ani) şi cu valori iniţiale ale testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute cuprinse între 100 m şi 450 m, inclusiv (media: 344 m). 175 pacienţi (63 %) incluşi au fost diagnosticaţi cu hipertensiune pulmonară primară, 84 (30 %) cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv şi 18 (7 %) cu hipertensiune arterială pulmonară secundară reparării chirurgicale ale leziunilor cardiace congenitale. Majoritatea pacienţilor a fost diagnosticată cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcţională OMS II (107/277, 39 %) sau III (160/277, 58 %), cu o valoare medie a distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute de 378 m şi, respectiv, de 326 m; doar câţiva pacienţi au fost diagnosticaţi iniţial cu hipertensune arterială de clasă funcţională I (1/277, 0,4 %) sau IV (9/277, 3 %). Pacienţii cu fracţia de ejecţie a ventriculului stâng <45 % sau cu fracţie ventriculară stângă scurtată <0,2 % nu au fost cuprinşi în studiu.

Sildenafil (sau placebo) a fost administrat pacienţilor cu tratament de fond, care a inclus o asociere de anticoagulante, digoxină, blocanţi ai canalelor de calciu, diuretice sau oxigen. Nu a fost permisă utilizarea prostaciclinei, analogilor prostaciclinelor şi antagoniştilor receptorilor de endotelină ca tratament asociat şi, de asemenea, nici suplimentarea cu arginină. Pacienţi la care tratamentul iniţial cu bosentan a înregistrat un eşec, au fost excluşi din studiu.

Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii în studiu a fost modificarea rezultatelor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute de la valorile iniţiale până la cele observate în a 12-a săptămână de tratament. A fost observată o creştere semnificativă a valorilor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute la toate cele 3 grupe la care s-a administrat sildenafil faţă de grupul la care s-a administrat placebo. Creşterile corectate placebo ale valorilor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute au fost de 45 m (p < 0,0001), de 46 m (p < 0,0001) şi de 50 m (p < 0,0001) în cazul dozelor de sildenafil de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Nu au fost observate diferenţe semnificative între efectele diferitelor doze. Pentru pacienţii cu o valoare iniţială a testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute < 325 m, a fost observată o eficacitate îmbunătăţită la doze mai mari (ameliorări corectate placebo de 58 metri, 65 metri şi 87 metri pentru doze 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi).

Când s-a făcut analiza pe baza claselor funcţionale OMS, la grupul tratat cu 20 mg s-a observat o creştere semnificativă statistic a valorii testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute. Pentru clasa II şi clasa III, creşterile observate după corecţia cu placebo, au fost de 49 metri (p = 0,0007) şi respectiv, de 45 metri (p = 0,0031).

Îmbunătăţirea rezultatelor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute a fost evidentă după 4 săptămâni de tratament, acest efect fiind menţinut la 8 şi la 12 săptămâni. În cadrul subgrupurilor rezultatele au fost în general în concordanţă cu etiologia (hipertensiune pulmonară primară şi hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv), clasa funcţională OMS, sex, rasă, localizare, media tensiunii arteriale pulmonare şi indicele rezistenţei vasculare pulmonare.

Toţi pacienţii care au utilizat oricare dintre dozele de sildenafil administrate au prezentat reduceri semnificative statistic ale tensiunii arteriale pulmonare medii (TAPm) şi rezistenţei vasculare pulmonare (RVP) comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo. Efectele corectate placebo pentru TAPm au fost de -2,7 mmHg (p = 0,04), -3,0 mmHg (p = 0,01) şi -5,1 mmHg (p < 0,0001) pentru sildenafil administrat în doze de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Efectele corectate placebo pentru RVP au fost de ‑178 dyne.sec/cm5 (p=0,0051), ‑195 dyne.sec/cm5 (p=0,0017) şi ‑320 dyne.sec/cm5(p<0,0001) pentru sildenafil administrat în doze de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Scăderea procentuală a RVP la 12 săptămâni pentru administrare de sildenafil 20 mg, 40 mg şi 80 mg de trei ori pe zi (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) a fost proporţional mai mare decât scăderea rezistenţei vasculare sistemice (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Nu este cunoscut efectul sildenafilului asupra mortalităţii.

Un procent mai mare de pacienţi pe fiecare dintre grupurile de doze de sildenafil administrate (adică 28 %, 36 % şi 42 % din pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi) au indicat o îmbunătăţire de cel puţin o clasă funcţională OMS la săptămâna 12 în comparaţie cu grupul la care s-a administrat placebo (7%). Riscurile relative corespunzătoare au fost 2,92 (p=0,0087), 4,32 (p=0,0004) şi 5,75 (p<0,0001).

*Date privind supravieţuirea pe termen lung la pacienţi netrataţi anterior*

Pacienţii înrolaţi în studiul pivot cu administrare orală au fost eligibili pentru a fi incluşi în studiul de extensie, deschis, pe termen lung. După 3 ani, la 87% dintre pacienţi li se administra doza de 80 mg de trei ori pe zi. Un total de 207 pacienţi au fost trataţi cu Revatio în studiul pivot şi situaţia supravieţuirii lor pe termen lung a fost analizat pentru o perioadă de minimum 3 ani. În această populaţie, estimările Kaplan-Meier de supravieţuire la 1, 2 şi 3 ani au fost 96 %, 91 % şi respectiv, 82 %. Supravieţuirea la 1, 2 şi 3 ani la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară clasa II, conform clasificării OMS la includerea în studiu, a fost de 99 %, 91 % şi respectiv 84 %, iar la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonarăclasa III, conform clasificării OMS la includerea în studiu a fost de 94 %, 90 % şi respectiv, 81 %.

*Eficacitatea Sildenafilului administrat oral la pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) (în cazul utilizării în asociere cu epoprostenol)*

S-a realizat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo la 267 pacienţi cu HAP şi care au fost stabilizaţi cu eproprostenol administrat pe cale intravenoasă. Pacienţii cu HAP au inclus pacienţi cu Hipertensiune Arterială Pulmonară Primară (212/267, 79 %) şi pacienţi cu HAP asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv (55/267, 21 %). Cei mai mulţi pacienţi s-au încadrat în Clasa funcţională II (68/267, 26 %) sau III (157/267, 66 %) conform clasificării OMS; mai puţini pacienţi s-au încadrat în Clasele funcţionale I (3/267, 1 %) sau IV (16/267, 6 %) la momentul evaluării iniţiale; pentru câţiva pacienţi (5/267, 2 %) Clasa funcţională conform clasificării OMS nu a fost cunoscută. Pacienţilor li s-a administrat randomizat placebo sau sildenafil (ajustare cu doză fixă a dozelor începând de la 20 mg, la 40 mg apoi 80 mg de trei ori pe zi, în funcţie de tolerabilitate) în asociere cu epoprostenol administrat pe cale intravenoasă.

Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii în studiu a fost modificarea rezultatelor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute de la valorile iniţiale până la cele observate în a 16-a săptămână de tratament. S-a observat un beneficiu clinic semnificativ al sildenafilului comparativ cu placebo în cadrul testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute. S-a observat o creştere medie corectată, a distanţei parcurse prin mers, de 26 m în favoarea sildenafilului (IÎ 95 %: 10,8, 41,2) (p = 0,0009). În cazul pacienţilor la care iniţial, distanţa parcursă prin mers a fost ≥ 325 metri, rezultatul tratamentului a fost o creştere de 38,4 m a distanţei parcurse în favoarea sildenafilului; în cazul pacienţilor la care iniţial, distanţa parcursă prin mers a fost < 325 metri, rezultatul tratamentului a fost o creştere de 2,3 metri a distanţei parcurse în favoarea placebo. În cazul pacienţilor cu HAP primară, rezultatul tratamentului a fost o creştere de 31,1 metri comparativ cu o creştere de 7,7 metri observată la pacienţii cu HAP asociată cu boli ale tesutului conjunctiv. Diferenţa între rezultatele observate în cadrul acestor subgrupuri randomizate ar fi posibil să apară întâmplător ţinând cont de numărul limitat de subiecţi incluşi în studiu.

Pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil au obţinut o reducere semnificativă statistic a tensiunii arteriale pulmonare medii (mPAP) în comparaţie cu cei cărora li s-a administrat placebo. S-a observat un rezultat mediu al tratamentului corectat pentru placebo de -3,9 mmHg în favoarea sildenafil (IÎ 95 %: -5,7, -2,1) (p = 0,00003). **Un criteriu final de evaluare secundar a fost timpul scurs până la agravarea clinică, definit ca intervalul de timp de la randomizare până la primul eveniment de agravare clinică (deces, transplant pulmonar, iniţierea terapiei cu bosentan, sau deteriorare clinică ce necesită o modificare în terapia cu epoprostenol). Tratamentul cu sildenafil a întârziat în mod semnificativ timpul scurs până la agravarea clinică a HAP, comparativ cu placebo (p = 0,0074). 23 pacienţi din grupul placebo (17,6 %) au prezentat evenimente de agravare clinică în comparaţie cu 8 pacienţi din grupul tratat cu sildenafil (6,0 %).**

*Date privind supravieţuirea pe termen lung în studiul privind tratamentul de fond cu epoprostenol*

Pacienţii înrolaţi în studiul cu privire la asocierea la epoprostenol au fost eligibili pentru a fi incluşi în studiul de extensie, deschis, pe termen lung. După 3 ani, la 68% dintre pacienţi li se administra doza de 80 mg de trei ori pe zi. Un total de 134 pacienţi au fost trataţi cu Revatio în studiul iniţial, iar situaţia supravieţuirii lor pe termen lung a fost analizată pentru o perioadă de minimum 3 ani. În această populaţie, estimările Kaplan-Meier de supravieţuire la 1, 2 şi 3 ani a fost 92 %, 81 % şi respectiv, 74 %.

*Eficacitatea şi siguranţa la pacienţii adulţi cu HAP (în tratamentul combinat cu bosentan)*

A fost realizat un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, la 103 subiecţi clinic stabili cu HAP (OMS CF II şi III) aflaţi în tratament cu bosentan de cel puţin trei luni. Pacienţii cu HAP au inclus pacienţi cu HAP primară şi pacienţi cu HAP asociată cu boală de ţesut conjunctiv. Pacienţii au fost randomizaţi pentru tratament cu placebo sau cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) în asociere cu bosentan (62,5‑125 mg de două ori pe zi). Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost modificarea valorii DM6M în săptămâna 12 faţă de momentul de iniţial. Rezultatele au indicat că nu există o diferenţă semnificativă în modificarea medie a valorii DM6M faţă de momentul de referinţă între sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) şi placebo (13,62 m (95% IÎ: -3,89 la 31,12) şi respectiv 14,08 m (95% IÎ: -1,78 la 29,95)).

Diferenţe între valorile DM6M au fost observate între pacienţii cu HAP primară şi HAP asociată cu boală de ţesut conjunctiv. În cazul subiecţilor cu HAP primară (67 subiecţi), modificările medii faţă de momentul de referinţă au fost de 26,39 m (95% IÎ: 10,70 to 42,08) pentru grupul tratat cu sildenafil, respectiv 11,84 m (95% IÎ: -8,83 la 32,52) pentru grupul tratat cu placebo. Cu toate acestea, în cazul subiecţilor cu HAP asociată cu boală de ţesut conjunctiv (36 subiecţi) modificările medii faţă de momentul iniţial au fost de -18,32 m (95% IÎ: -65,66 la 29,02) pentru grupul tratat cu sildenafil şi respectiv 17,50 m (95% IÎ: -9,41 la 44,41) pentru grupul tratat cu placebo.

În general, reacţiile adverse au fost similare la cele două grupuri de tratament (sildenafil şi bosentan comparativ cu bosentan în monoterapie) şi au fost consecvente cu profilul de siguranţă cunoscut al sildenafilului utilizat în monoterapie (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Efecte asupra mortalităţii la adulţi cu HAP

Un studiu pentru investigarea efectelor diferitelor valori ale dozei de sildenafil asupra mortalităţii la adulţii cu HAP a fost efectuat după observarea unui risc de mortalitate mai mare la copiii şi adolescenţii trataţi cu o doză mai mare de sildenafil, administrată de trei ori pe zi, pe baza greutăţii corporale, comparativ cu cei care luau o doză mai redusă în studiul clinic de extensie de lungă durată la copii şi adolescenţi.

Studiul a fost unul randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele şi a inclus 385 de adulţi cu HAP. Pacienţii au fost repartizaţi în mod aleatoriu 1:1:1 într-unul din grupurile cu administrare de doze cu trei valori diferite (doza de 5 mg de trei ori pe zi (de 4 ori mai mică decât doza recomandată), doza de 20 mg de trei ori pe zi (doza recomandată) şi doza de 80 mg de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată)). În total, majoritatea subiecţilor nu mai utilizaseră anterior tratament specific pentru HAP (83,4%). Pentru majoritatea subiecţilor, etiologia HAP a fost idiopatică (71,7%). Cea mai frecventă clasă funcţională OMS a fost clasa III (57,7% dintre subiecţi). Toate cele trei grupuri de tratament au fost echilibrate optim referitor la caracteristicile demografice ale antecedentelor stratificate la momentul iniţial cu privire la tratamentul HAP şi la etiologia HAP, precum şi la categoriile claselor funcţionale OMS.

Ratele de mortalitate au fost 26,4% (n=34) pentru doza de 5 mg de trei ori pe zi, 19,5% (n=25) pentru doza de 20 mg de trei ori pe zi şi 14,8% (n=19) pentru doza de 80 mg de trei ori pe zi.

Copii și adolescenți

*Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului*

Un studiu randomizat, dublu-orb, cu două brațe, grup paralel, controlat cu placebo a fost realizat la 59 de nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHN) sau insuficiență respiratorie hipoxică (HRF) și cu risc de PPHN cu indice de oxigenare (OI)> 15 și <60. Obiectivul principal a fost evaluarea eficacității și siguranței IV sildenafil atunci când s-a adăugat la oxidul nitric inhalat (iNO) comparativ cu iNO ȋn monoterapie.

Obiectivele co-primare au fost rata de eșec a tratamentului, definită ca necesitate de tratament suplimentar care vizează PPHN, necesitate de oxigenare cu membrană extracorporeală (ECMO) sau deces în timpul studiului; și timpul pentru tratamentul cu iNO după inițierea medicamentului de studiu IV pentru pacienții fără eșec de tratament. Diferența ratelor de eșec ale tratamentului nu a fost semnificativă statistic între cele două grupuri de tratament (27,6% și 20,0% în grupul iNO + IV sildenafil și, respectiv, grupul iNO + placebo). Pentru pacienții fără eșec de tratament, timpul mediu pentru tratamentul cu iNO după inițierea medicamentului de studiu IV a fost același, aproximativ 4,1 zile, pentru cele două grupuri de tratament.

Au fost raportate evenimente adverse emergente de tratament și evenimente adverse grave la 22 (75,9%) și 7 (24,1%) subiecți din grupul de tratament iNO + IV sildenafil, respectiv, și la 19 (63,3%) și 2 (6,7%) subiecți la grupul iNO + placebo, respectiv. Cele mai frecvent raportate evenimente adverse emergente ale tratamentului au fost hipotensiunea (8 [27,6%] subiecți), hipokaliemie (7 [24,1%] subiecți), anemie și sindrom de retragere a medicamentului (4 [13,8%] subiecți) și bradicardie (3 [10,3%) ] subiecți) în grupul de tratament iNO + IV sildenafil și pneumotorax (4 [13,3%] subiecți), anemie, edem, hiperbilirubinemie, creșterea proteinei C-reactivă și hipotensiune arterială (3 [10,0%] subiecți) în grupul de tratament iNO + placebo (vezi pct. 4.2).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

Biodisponibilitatea medie absolută după administrare orală este de 41 % (cuprinsă între 25–63 %).În studiul A1481262 Cmax, Cl şi ASC (0-8) au fost 248 ng/ml, 30,3 l/oră şi respectiv 330 ng oră/ml. Cmax şi ASC (0-8) pentru metabolitului N-demetilat au fost 30,8 ng/ml şi respectiv 147 ng oră/ml.

Distribuţie

Volumul mediu de distribuţie la starea de echilibru (Vss) pentru sildenafil este de 105 l, indicând distribuţia tisulară. După administrarea orală a dozei de 20 mg de trei ori pe zi, media concentraţiilor plasmatice totale maxime pentru sildenafil la starea de echilibru este de aproximativ 113 ng/ml. Sildenafilul şi principalul său metabolit circulant, N–demetil sunt legaţi în proporţie de aproximativ 96 % de proteinele plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentraţiile totale ale medicamentului.

Metabolizare

Sildenafil este metabolizat în principal de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea majoră) şi CYP2C9 (calea minoră). Principalul metabolit circulant rezultă prin N–demetilarea sildenafilului. Acest metabolit are un profil de selectivitate pentru PDE similar cu al sildenafilului şi o potenţă a activităţii *in vitro* pentru PDE5 de aproximativ 50 % din cel al medicamentului netransformat. Metabolitul N–demetil este metabolizat în continuare, cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de aproximativ 4 ore. La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, concentraţiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 72 % din cele observate la sildenafil după administrarea orală a 20 mg de trei ori pe zi (contribuind deci la efectele farmacologice ale sildenafilului cu 36 %). Efectele consecutive asupra eficacităţii nu sunt cunoscute.

La voluntari sănătoşi, după administrarea intravenoasă, concentraţiile plasmatice ale metabolitului N-demetilat sunt semnificativ mai scăzute decât cele observate după administrarea orală. La echilibru, concentraţiile plasmatice a metabolitului N-demetilat sunt de aproximativ 16 % comparativ cu 61 % ale sildenafil după administrare iv şi respectiv, după administrare orală.

Eliminare

Clearance–ul corporal total al sildenafilului este de 41 l/oră, rezultând un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 3–5 ore. După administrare, fie orală, fie intravenoasă, sildenafilul este excretat sub formă de metaboliţi predominant în materiile fecale (aproximativ 80 % din doza administrată oral) şi într–o proporţie mai mică în urină (aproximativ 13 % din doza administrată oral).

Profilul farmacocinetic la grupuri speciale de pacienţi

*Vârstnici*

Voluntarii vârstnici sănătoşi (65 ani sau peste) au prezentat un clearance redus al sildenafilului, observându-se creşteri de aproximativ 90 % ale concentraţiilor plasmatice ale sildenafilului şi ale metabolitului activ N-demetil, comparativ cu cele observate la voluntarii sănătoşi tineri (18–45 ani). Datorită legării diferite de proteinele plasmatice în funcţie de vârstă, creşterea concentraţiilor plasmatice ale sildenafilului liber a fost de aproximativ 40 %.

*Insuficienţă renală*

După administrarea unei doze orale unice de 50 mg sildenafil la voluntarii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 30–80 ml/min), profilul farmacocinetic al sildenafilului nu a fost modificat. La voluntarii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance–ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creştere medie a ASC cu 100 % şi a Cmax cu 88 %, comparativ cu voluntarii de aceeaşi vârstă şi fără insuficienţă renală. În plus, valorile ASC şi ale Cmax pentru metabolitul N-demetil au fost crescute semnificativ, cu 200 %, respectiv cu 79 % la subiecţii cu insuficienţă renală severă comparativ cu subiecţii cu funcţie renală normală.

*Insuficienţă hepatică*

La voluntarii cu ciroză hepatică uşoară până la moderată (Child–Pugh A şi B) clearance–ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creştere a ASC (85 %) şi Cmax (47 %), comparativ cu voluntarii de aceeaşi vârstă şi fără insuficienţă hepatică. În plus, valorile ASC şi Cmax ale metabolitului N-demetil au fost semnificativ crescute, cu 154 % şi, respectiv, cu 87 %, la pacienţii cu ciroză faţă de cei cu funcţie hepatică normală. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, farmacocinetica sildenafilului nu a fost studiată.

*Farmacocinetică populaţională*

La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, concentraţiile medii la starea de echilibru plasmatic au fost cu 20-50 % mai mari pentru dozele orale investigate de 20-80 mg de trei ori pe zi, comparativ cu voluntarii sănătoşi. Valoarea Cmin a fost de două ori mai mare faţă de cea a voluntarilor sănătoşi. Ambele rezultate sugerează un clearance mai mic şi/sau o biodisponibilitate orală mai mare ale sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară faţă de cele ale voluntarilor sănătoşi.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

La puii de şobolani cărora li s-a administrat pre- şi postnatal doza de 60 mg/kg sildenafil, au fost observate o diminuare a dimensiunilor şi greutăţii în ziua 1 şi o scădere a supravieţuirii cu 4 zile, la expuneri intravenoase de aproximativ 5 ori mai mari decât cele asociate dozei de 10 mg de trei ori pe zi la om. Efectele adverse apărute în studiile non-clinice au fost observate la expuneri considerate a fi în exces suficient de mari faţă de expunerea maximă la om, demonstrând o relevanţă redusă pentru practica clinică.

Nu au existat alte reacţii adverse în studiile non-clinice la animale la nivele de expunere similare celor clinice care sa nu fi fost observate în studiile clinice.

1. **PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1. Lista excipienţilor**

Glucoză

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluanţi compatibili pentru administrare intravenoasă, cu excepţia celor menţionaţi la pct. 6.6.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Fiecare cutie conţine un flacon de 20 ml, din sticlă incoloră prevăzut cu un dop de cauciuc şi capac de aluminiu.

**6.6. Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament nu necesită diluare sau reconstituire înainte de utilizare.

Un flacon de 20 ml conţine sildenafil 10 mg (sub formă de citrat). Doza recomandată de 10 mg necesită un volum de 12,5 ml care să fie administrat ca injecţie intravenoasă în bolus.

Compatibilitatea chimică şi fizică a fost dovedită pentru următorii diluanţi:

Soluţie de glucoză 5 %

Soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ ml (0,9 %)

Soluţie Ringer lactat

Soluţie de glucoză 5 %/clorură de sodiu 0,45 %

Soluţie de glucoză 5 %/Ringer lactat

Soluţie de glucoză 5 %/clorură de potasiu 20 mEq

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Olanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/318/002

1. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 28 Octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri: 23 septembrie 2010

1. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Revatio 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală

**2. COMPOZIŢIE CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

După reconstituire fiecare mililitru de suspensie orală conţine sildenafil 10 mg (sub formă de citrat). Un flacon de suspensie orală reconstituită (112 ml) conţine sildenafil 1,12 g (sub formă de citrat).

Excipienţi cu efect cunoscut

Fiecare mililitru de suspensie orală reconstituită conţine sorbitol 250 mg.

Fiecare mililitru de suspensie orală reconstituită conţine 1 mg benzoat de sodiu.

Pentru lista completă a excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru suspensie orală

Pulbere albă până la aproape albă.

**4. DATE CLINICE**

* 1. **Indicaţii terapeutice**

Adulţi

Tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcţională II şi III conform clasificării OMS, pentru ameliorarea capacităţii de efort. Eficacitatea a fost demonstrată pentru hipertensiunea pulmonară primară şi hipertensiunea pulmonară asociată bolilor de ţesut conjunctiv.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul copiilor şi adolescenţilor cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani cu hipertensiune arterială pulmonară. Eficacitatea din punct de vedere al îmbunătăţirii capacităţii de efort sau a hemodinamicii pulmonare a fost demonstrată în hipertensiune pulmonară primară şi hipertensiune pulmonară asociată cu o afecţiune cardiacă congenitală (vezi pct. 5.1).

**4.2. Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie început şi monitorizat doar de către un medic cu experienţă în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. În cazul agravării stării clinice, chiar dacă tratamentul cu Revatio este urmat, trebuie avute în vedere alte metode de tratament.

Doze

*Adulţi*

Doza recomandată este de 20 mg, de trei ori pe zi. Medicii trebuie să sfătuiască pacienţii care uită să ia Revatio, să ia o doză cât mai curând posibil şi apoi să continue cu doza normală. Pacienţii nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

*Copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani)*

Pentru copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani, doza recomandată la pacienţi cu greutatea ≤ 20 kg este 10 mg (1 ml de suspensie reconstituită) de trei ori pe zi şi pentru pacienţi cu greutatea > 20 kg este 20 mg (2 ml de suspensie reconstituită) de trei ori pe zi. Nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate la copii şi adolescenţi cu HAP (de asemenea vezi pct. 4.4 şi 5.1).

*Pacienţi care utilizează alte medicamente*

În general, orice ajustare a dozei trebuie administrată numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu /risc. Dacă sildenafilul este administrat în asociere cu inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicină sau saquinavir trebuie avută în vedere o reducere treptată a dozei până la 20 mg de două ori pe zi . În cazul administrării în asociere cu inhibitori mai potenţi ai CYP3A4, cum sunt claritromicina, telitromicina şi nefazodona se recomandă o reducere treptată a dozei până la 20 mg o dată pe zi. Pentru administrarea sildenafil cu cei mai potenţi inhibitori ai CYP3A4, vezi pct. 4.3. Pot fi necesare ajustări ale dozei de sildenafil în cazul administrării acestuia în asociere cu inductori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici ( ≥ 65 ani)*

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii vârstnici. Eficacitatea clinică evaluată prin măsurarea distanţei parcurse prin mers pe jos în interval de 6 minute, poate fi mai scăzută la pacienţii vârstnici.

*Insuficienţă renală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală, inclusiv insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). O reducere a dozei la 20 mg de două ori pe zi trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil, doar dacă tratamentul nu este bine tolerat.

*Insuficienţă hepatică*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică (clasele A şi B Child-Pugh). O reducere a dozei la 20 mg de două ori pe zi trebuie avută în vedere după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil, doar dacă tratamentul nu este bine tolerat.

Revatio este contraindicat pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă (clasă C Child-Pugh), (vezi pct. 4.3).

*Copii şi adolescenţi (copii cu vârsta mai mică de 1 an şi nou-născuţi)*

În afara indicaţiilor sale autorizate, sildenafil nu trebuie utilizat la nou-născuţii cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului deoarece riscurile sunt mai mari decât beneficiile (vezi pct. 5.1). Siguranţa şi eficacitatea Revatio în cazul altor afecţiuni la copii cu vârsta mai mică de 1 an nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

Întreruperea tratamentului

Date limitate sugerează că întreruperea bruscă a tratamentului cu Revatio nu se asociază cu agravarea hipertensiunii arteriale pulmonare prin fenomen de rebound. Cu toate acestea, pentru a evita posibila apariţie a agravării bruşte a stării clinice după întreruperea tratamentului, trebuie avută în vedere reducerea treptată a dozelor. În perioada de întrerupere a tratamentului se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor.

Mod de administrare

Revatio pulbere pentru suspensie orală este destinat doar pentru administrare orală. Suspensia orală reconstituită (o suspensie orală albă cu aromă de struguri) trebuie administrată la intervale de aproximativ 6-8 ore, cu sau fără alimente.

Înainte de a extrage doza necesară din flacon, agitaţi bine flaconul minimum 10 secunde.

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Co-administrarea cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) sau cu orice formă de nitraţi datorită efectelor hipotensoare ale nitraţilor (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Asocierea cu cei mai potenţi inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir), vezi pct. 4.5.

Pacienţii care şi-au pierdut vederea la un ochi datorită neuropatiei optice ischemice anterioare, non-arteritice, (NAION) indiferent dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.4).

Siguranţa sildenafilului nu a fost studiată la următoarele subgrupe de pacienţi şi, de aceea, este contraindicată administrarea sa:

Insuficienţă hepatică severă,

Antecedente recente de accident vascular cerebral sau infarct miocardic,

Hipotensiune arterială severă (tensiune arterială < 90/50 mmHg) la începerea tratamentului.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Eficacitatea administrării Revatio nu a fost stabilită la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară severă (clasă funcţională IV). Dacă starea clinică se agravează, trebuie avute în vedere tratamente recomandate pentru stadiul sever al bolii (de exemplu epoprostenol) (vezi pct. 4.2). Raportul beneficiu-risc al sildenafilului nu a fost stabilit la pacienţii încadraţi în clasa funcţională OMS I de hipertensiune arterială pulmonară.

Studiile cu sildenafil au fost efectuate în forme de hipertensiune arterială pulmonară primară (HAP idiopatică), asociată cu boală de ţesut conjunctiv sau afecţiune cardiacă congenitală (vezi pct. 5.1). Utilizarea sildenafillului în alte forme de HAP nu este recomandată.

În extensia pe termen lung a unui studiu la copii şi adolescenţi, a fost observată o creştere a numărului de decese la pacienţii cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate. Prin urmare, la copii şi adolescenţi cu HAP nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate (de asemenea vezi pct. 4.2 şi 5.1).

Retinita pigmentară

Siguranţa sildenafilului nu a fost studiată la pacienţi cu tulburări retiniene degenerative ereditare diagnosticate, cum ar fi *retinita pigmentară* (un număr mic al acestor pacienţi prezintă tulburări genetice ale fosfodiesterazelor retiniene) şi, de aceea, nu este recomandată utilizarea sa.

Acţiunea vasodilatatoare

Atunci când prescriu sildenafil, medicii trebuie să se gândească cu atenţie dacă pacienţii cu afecţiuni concomitente pot fi afectaţi în mod nefavorabil de efectele vasodilatatoare uşoare sau moderate ale sildenafilului, de exemplu pacienţii cu hipotensiune arterială, pacienţii cu depleţie hidrică, cu obstrucţie a căii de ejecţie a ventriculului stâng sau cu tulburare vegetativă (vezi pct. 4.4).

Factori de risc cardiovascular

Conform experienţei acumulate după punerea pe piaţă a sildenafilului pentru tratamentul disfuncţiei erectile la bărbat, au fost raportate evenimente cardiovasculare grave, inclusiv infarctul miocardic, angina pectorală instabilă, moartea subită de cauză cardiacă, aritmia ventriculară, hemoragia cerebro-vasculară, atacul ischemic tranzitoriu, hipertensiunea şi hipotensiunea arterială, în asociere temporală cu utilizarea sildenafilului. Majoritatea acestor pacienţi, dar nu toţi pacienţii, prezentau factori de risc cardiovascular preexistenţi. Multe evenimente au fost raportate ca având loc în timpul sau la scurt timp după actul sexual, câteva fiind raportate ca având loc la scurt timp după utilizarea sildenafilului fără desfăşurarea actului sexual. Nu este posibil să fie stabilit dacă aceste evenimente sunt în relaţie directă cu aceşti factori sau cu alţii.

Priapism

Sildenafilul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu deformări anatomice ale penisului (cum ar fi angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau la pacienţii cu afecţiuni predispozante pentru priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienţei cu sildenafil după punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri de erecţie prelungită şi priapism. În eventualitatea în care o erecţie persistă mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite imediat asistenţă medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, există riscul lezării ţesutului penian şi pierderea permanentă a potenţei (vezi pct. 4.8).

Crize vaso-ocluzive la pacienţi cu siclemie

Sildenafil nu trebuie utilizat la pacienţii cu hipertensiune pulmonară secundară siclemiei. Într-un studiu clinic au fost raportate mai frecvent crizele vaso-ocluzive care au necesitat spitalizare de către pacienţii trataţi cu Revatio comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo, ceea ce a condus la o încheiere prematură a acestui studiu.

Reacţii adverse oculare

Au fost raportate spontan cazuri de defecte vizuale în relaţie cu administrarea sildenafilului şi a altor inhibitori ai PDE5. Cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică, o afecţiune rară, au fost raportate spontan şi într-un studiu observaţional referitor la administrarea sildenafilului şi a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). În cazul apariţiei subite a unei tulburări de vedere, tratamentul trebuie întrerupt imediat şi trebuie luate în considerare alternative terapeutice (vezi pct.4.3).

Blocante alfa-adrenergice

Se recomandă administrarea cu precauţie a sildenafilului la pacienţi aflaţi în tratament cu blocante alfa-adrenergice, deoarece administrarea asociată poate determina hipotensiune arterială simptomatică la pacienţii susceptibili (vezi pct. 4.5). Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariţiei hipotensiunii arteriale posturale, pacienţii trebuie să fie stabili hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a începe tratamentul cu sildenafil. Medicii trebuie să sfătuiască pacienţii ce să facă în cazul apariţiei simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

Tulburări de sângerare

Studiile efectuate cu trombocite umane au evidenţiat că, *in vitro,* sildenafilul potenţează efectul antiagregant al nitroprusiatului de sodiu*.* Nu există informaţii referitoare la siguranţa administrării sildenafilului la pacienţii cu tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ. De aceea, sildenafilul trebuie să fie administrat la aceşti pacienţi numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil.

Antagonişti ai vitaminei K

La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, poate exista un risc crescut de sângerare atunci când este început tratamentul cu sildenafil la pacienţii care utilizează deja antagonişti ai vitaminei K, mai ales la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară secundară bolii de ţesut conjunctiv.

Boala veno-ocluzivă

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune pulmonară asociată bolii veno-ocluzive pulmonare. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de edem pulmonar care a pus în pericol viaţa în cazul utilizării vasodilatatoarelor (mai ales prostacicline) la aceşti pacienţi. De aceea, dacă apar semne de edem pulmonar în timpul administrării sildenafilului pacienţilor cu hipertensiune pulmonară, trebuie avută în vedere posibilitatea existenţei bolii veno-ocluzive asociate.

Informații excipienți

Revatio 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală conţine sorbitol, care este o sursă de fructoză. Pacienţii cu intoleranţă ereditară rară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze acest produs medicinal.

Revatio 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală conține 1 mg de benzoat de sodiu per ml de soluție orală reconstituită. Sărurile benzoat pot crește nivelurile de bilirubină neconjugată, prin deplasarea bilirubinei de lângă albumină, fapt ce poate crește incidența icterului neonatal. Hiperbilirubinemia neonatală poate duce la icter nuclear (depozite de bilirubină neconjugată în țesutul cerebral) și encefalopatie.

Revatio 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml de soluție orală reconstituită. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu pot fi informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

Utilizarea sildenafil în asociere cu bosentan

Eficacitatea sildenafil la pacienţi aflaţi deja în tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod concludent (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

Utilizarea concomitentă cu alţi inhibitori ai PDE5

Siguranţa şi eficacitatea sildenafil la administrarea concomitentă cu alţi inhibitori ai PDE5, inclusiv Viagra, nu a fost studiată la pacienţii cu HAP, această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului

*Studii in vitro*

Metabolizarea sildenafilului este mediată în principal de către izoenzimele 3A4 (calea majoră) şi 2C9 (calea minoră) ale citocromului P450 (CYP). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance–ul sildenafilului, iar inductorii acestor enzime pot creşte clearance-ul sildenafilului. Pentru recomandări de dozaj, vezi pct. 4.2 şi pct 4.3.

*Studii in vivo*

A fost evaluată administrarea sildenafilului oral în asociere cu epoprostenol intravenos (vezi pct. 4.8 şi pct.5.1).

Eficacitatea şi siguranţa administrării sildenafilului în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (de exemplu ambrisentan, iloprost) nu a fost evaluată în studii clinice controlate. Prin urmare, se recomandă prudenţă în cazul administrării în asociere.

Eficacitatea şi siguranţa sildenafil în asociere cu alţi inhibitori PDE5 nu a fost studiată la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.4).

Analiza parametrilor farmacocinetici populaţionali efectuată pe baza datelor obţinute în studiile clinice referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară a evidenţiat o reducere a clearance-ului sildenafilului şi/sau o creştere a biodisponibilităţii orale atunci când acesta a fost administrat în asociere cu substraturi ale CYP3A4 şi cu asocierea dintre substraturi ale CYP3A4 şi beta-blocante. Aceştia au fost singurii factori cu impact semnificativ statistic asupra parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară. Expunerea la sildenafil a pacienţilor aflaţi în tratament cu substraturi ale CYP3A4 şi cu asocieri dintre substraturi ale CYP3A4 şi beta-blocante a fost cu 43 % şi, respectiv, cu 66 % mai mare comparativ cu cea a pacienţilor cărora nu li s-au administrat medicamente din aceste clase. Expunerea la sildenafil a fost de 5 ori mai mare în cazul utilizării unei doze de 80 mg de trei ori pe zi, comparativ cu expunerea corespunzătoare unei doze de 20 mg de trei ori pe zi. Acest interval al concentraţiilor corespunde creşterii expunerii la sildenafil observate în studiile de interacţiune medicamentoasă special concepute cu inhibitori ai CYP3A4 (cu excepţia inhibitorilor cei mai potenţi ai CYP3A4, de exemplu ketoconazolul, itraconazolul, ritonavirul).

Inductorii CYP3A4 par a avea un impact substanţial asupra parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, ceea ce a fost confirmat în studiile de interacţiune *in vivo* cu bosentanul, inductor al CYP3A4.

Administrarea concomitentă a bosentan (un inductor moderat al izoenzimelor CYP3A4, CYP2C9 şi posibil CYP2C19) în doză de 125 mg de două ori pe zi cu sildenafil 80 mg de trei ori pe zi (la starea de echilibru) timp de 6 zile la voluntari sănătoşi a determinat o scădere de 63 % a ASC pentru sildenafil. O analiză farmacocinetică populaţională a datelor obţinute din studiile clinice după tratamentul cu sildenafil la pacienţii adulţi cu HAP, incluzând un studiu de 12 săptămâni de evaluare a eficacităţii şi siguranţei administrării orale de sildenafil 20 mg de trei ori pe zi, atunci când este asociată unei doze fixe de bosentan (62,5 mg – 125 mg de două ori pe zi) a indicat o scădere a expunerii la sildenafil în cazul administrării concomitente de bosentan, similară cu cea observată la voluntari sănătoşi (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Eficacitatea sildenafilului trebuie monitorizată cu atenţie la pacienţii care utilizează inductori puternici ai CYP3A4, cum ar fi carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, sunătoarea şi rifampicina.

Administrarea asociată de ritonavir la starea de echilibru (în doză de 500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al proteazei HIV, care este şi un inhibitor potent al citocromului P450, cu sildenafil (în doză unică de 100 mg), a determinat creşterea cu 300 % (de 4 ori) a Cmax a sildenafilului şi cu 1000 % (de 11 ori) a ASC a sildenafilului. La 24 ore valorile concentraţiei plasmatice a sildenafilului au fost încă de aproximativ 200 ng/ml, comparativ cu aproximativ 5 ng/ml atunci când sildenafilul a fost administrat în monoterapie. Această constatare este în concordanţă cu efectele marcate ale ritonavirului asupra unui spectru larg de substraturi ale citocromului P450. Pe baza acestor date farmacocinetice rezultă că administrarea asociată de sildenafil şi ritonavir este contraindicată la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.3).

Administrarea asociată de saquinavir la starea de echilibru (în doză de 1200 mg de trei ori pe zi), un alt inhibitor al proteazei HIV şi al CYP3A4 cu sildenafil (în doză unică de 100 mg) a determinat creşterea cu 140 % a Cmax a sildenafilului şi cu 210 % a ASC a sildenafilului. Sildenafilul nu a influenţat parametrii farmacocinetici ai saquinavirului. Pentru recomandări de dozaj vezi pct. 4.2.

Atunci când sildenafil a fost administrat în doza unică de 100 mg în asociere cu eritromicina la starea de echilibru (în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), un inhibitor moderat al CYP3A4, s-a înregistrat o creştere cu 182 % a expunerii sistemice la sildenafil (ASC). Pentru recomandări de dozaj vezi pct. 4.2. La voluntarii sănătoşi de sex masculin nu s-a înregistrat nici un efect al azitromicinei (în doză de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC, Cmax, Tmax, constantei vitezei de eliminare sau timpului de înjumătăţire plasmatică corespunzător ale sildenafilului sau ale principalului său metabolit circulant. Nu este necesară ajustarea dozei. La voluntari sănătoşi, cimetidina (800 mg), un inhibitor al citocromului P450 şi inhibitor nespecifc al CYP3A4, a deteminat o creştere cu 56 % a concentraţiei plasmatice a sildenafilului când a fost administrată în asociere cu sildenafilul (50 mg). Nu este necesară ajustarea dozei.

Există posibilitatea ca inhibitorii cei mai potenţi ai CYP3A4, cum sunt ketoconazol şi itraconazol, să aibă efecte similare cu ale ritonavirului (vezi pct. 4.3). Există posibilitatea ca inhibitorii CYP3A4 precum claritromicina, telitromicina şi nefazodona să aibă un efect cu intensitate intermediară între cea a ritonavirului şi cea a inhibitorilor CYP3A4 precum saquinavirul sau eritromicina, expunerea estimată fiind de 7 ori mai mare. Prin urmare, se recomandă ajustarea dozelor atunci când sunt utilizaţi inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct.4.2).

Analiza parametrilor farmacocinetici populaţionali efectuată pe baza datelor obţinute în studiile clinice referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară au sugerat că administrarea asociată a beta-blocantelor cu substraturi ale CYP3A4 poate determina creşteri suplimentare ale expunerii la sildenafil, comparativ cu cea observată în cazul administrarării substraturilor CYP3A4 în monoterapie.

Sucul de grapefruit este un inhibitor slab al CYP3A4 implicat în metabolismul de la nivelul peretelui intestinal şi poate determina creşteri neînsemnate ale valorilor concentraţiei plasmatice a sildenafilului. Nu este necesară ajustarea dozei dar administrarea concomitentă a sildenafilului cu suc de grapefruit nu este recomandată.

Dozele unice de antiacide (hidroxid de magneziu/hidroxid de aluminiu) nu au afectat biodisponibilitatea sildenafilului.

Administrarea asociată a contraceptivelor orale (etinilestradiol 30 micrograme şi levonorgestrel 150 micrograme) nu a afectat parametrii farmacocinetici ai sildenafilului.

Nicorandil este un medicament hibrid cu acţiune de activare a canalelor de potasiu şi de nitrat. Datorită nitratului din componenţă are potenţialul de a determina interacţiuni severe cu sildenafil (vezi pct. 4.3).

Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

*Studii in vitro*

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 şi 3A4 (CI50 > 150 micromoli) ale citocromului P450.

Nu sunt disponibile date referitoare la interacţiunile dintre sildenafil şi inhibitori nespecifici ai fosfodiesterazelor cum sunt teofilina sau dipiridamolul.

*Studii in vivo*

Nu a fost observată nici o interacţiune semnificativă atunci când sildenafil (50 mg) a fost administrat concomitent cu tolbutamida (250 mg) sau warfarina (40 mg), ambele metabolizate de CYP2C9.

Sildenafil nu a avut nici un efect semnificativ asupra expunerii la atorvastatină (ASC a crescut cu 11 %), ceea ce sugerează că sildenafil nu are un efect clinic relevant asupra CYP3A4.

Nu au fost observate interacţiuni semnificative între sildenafil (100 mg doză unică) şi acenocumarol.

Sildenafil (50 mg) nu a potenţat prelungirea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nu a potenţat efectele hipotensive ale alcoolului etilic la voluntarii sănătoşi, cu media alcoolemiilor maxime de 80 mg/dl.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoşi, la starea de echilibru plasmatic, sildenafil oral (80 mg de trei ori pe zi) a determinat creşterea cu 50 % a ASC a bosentanului (125 mg de două ori pe zi).

O analiză farmacocinetică populaţională a datelor obţinute dintr-un studiu la pacienţi adulţi cu HAP aflaţi în tratament de fond cu bosentan (62,5 mg – 125 mg de două ori pe zi), a indicat o creştere (20% (95% IÎ: 9.8 - 30.8) a ASC a bosentanului în cazul administrării concomitente de sildenafil la starea de echilibru (20 de mg de trei ori pe zi) mai mică decât cea observată la voluntari sănătoşi la care s-a administrat concomitent sildenafil 80 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Într-un studiu de interacţiune specifică, în care sildenafil (100 mg) a fost administrat în asociere cu amlodipina la pacienţi hipertensivi, s-a produs o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism de 8 mmHg. Reducerea suplimentară corespunzătoare a tensiunii arteriale diastolice în clinostatism a fost de 7 mmHg. Aceste scăderi suplimentare ale tensiunii arteriale au avut o intensitate similară celei observate la administrarea sildenafilului în monoterapie la voluntari sănătoşi.

În trei studii de interacţiune medicamentoasă specifică, alfa-blocantul doxazosin (4 mg şi 8 mg) şi sildenafil (25 mg, 50 mg sau 100 mg) au fost administrate concomitent pacienţilor cu hiperplazie benignă de prostată (HBP) stabilizată sub tratamentul cu doxazosin. La aceste grupuri aflate în studiu au fost observate scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale sistolice şi diastolice în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg şi, respectiv, 8/4 mmHg şi scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale în ortostatism de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg şi, respectiv, 4/5 mmHg. Când sildenafil şi doxazosin au fost administrate concomitent pacienţilor stabilizaţi sub tratamentul cu doxazosin, au fost raportate ocazional cazuri de hipotensiune arterială posturală simptomatică. Aceste raportări au inclus ameţeli şi stare de confuzie, dar nu şi sincopă. Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienţii trataţi cu blocante alfa-adrenergice poate determina apariţia hipotensiunii arteriale simptomatice la pacienţii susceptibili (vezi pct. 4.4).

Sildenafil (100 mg doză unică) nu a influenţat parametrii farmacocinetici la starea de echilibru ai inhibitorului proteazei HIV, saquinavir, care este substrat/inhibitor al CYP3A4.

În concordanţă cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potenţează efectele hipotensive ale nitraţilor şi, de aceea, este contraindicată administrarea asociată a sildenafilului cu donori de oxid nitric sau cu orice tip de nitraţi (vezi pct. 4.3).

*Riociguat*

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensoare ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Sildenafil nu are nici un impact semnificativ clinic asupra concentraţiilor plasmatice ale contraceptivelor orale (etinilestradiol 30 micrograme şi levonorgestrel 150 micrograme).

Adăugarea unei singure doze de sildenafil la sacubitril/valsartan la pacienții cu hipertensiune arterială, la starea de echilibru, a fost asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, semnificativ mai mare comparativ cu administrarea de sacubitril/valsartan singur. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu sildenafil la pacienții cărora li se administrează sacubitril/valsartan.

Copii şi adolescenţi

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă şi contracepţia la bărbaţi şi femei

Datorită lipsei datelor cu privire la efectele Revatio la femei gravide, Revatio nu este recomandat la

femei aflate la vârsta fertilă decât dacă sunt utilizate măsuri de contracepţie adecvate.

Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea sildenafilului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii şi dezvoltării embrionare/fetale. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Datorită lipsei datelor, Revatio nu trebuie utilizat de femeile gravide decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există studii adecvate şi bine controlate la femeile care alăptează. Datele obţinute de la o singură pacientă care a alăptat indică faptul că sildenafilul şi metabolitul său activ, n-desmetilsildenafilul, se excretă în laptele matern în concentrații foarte scăzute. Nu sunt disponibile date clinice privind reacţiile adverse la copiii alăptaţi, însă nu se anticipează reacţii adverse provocate de cantităţile ingerate. Medicii care prescriu medicamentul trebuie să facă o evaluare clinică atentă a mamei privind necesitatea administrării de sildenafil şi a potenţialelor reacţii adverse asupra copilului alăptat.

Fertilitatea

Datele non-clinice bazate pe studiile convenţionale de fertilitate nu au indicat nici un pericol pentru om (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Revatio are influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce şi de a folosi utilaje.

Deoarece au fost raportate ameţeli şi tulburări de vedere în studiile clinice cu sildenafil, pacienţii trebuie să fie avertizaţi referitor la cum îi poate afecta Revatio, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Într-un studiu pivot cu Revatio, controlat cu placebo, referitor la hipertensiunea arterială pulmonară, un număr total de 207 pacienţi au fost randomizaţi şi trataţi cu Revatio în doze de 20 mg, 40 mg sau 80 mg de trei ori pe zi, iar 70 pacienţi au fost randomizaţi pentru administrare de placebo. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni. Frecvenţa globală de întrerupere a tratamentului la pacienţii trataţi cu sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg şi 80 mg de trei ori pe zi a fost 2,9%, 3,0% şi respectiv 8,5% comparativ cu 2,9% pentru administrare de placebo. Din cei 277 subiecţi trataţi în studiul pivotal , 259 au fost incluşi într-un studiu de extensie pe termen lung. Au fost studiate doze de până la 80 mg de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată, de 20 mg de trei ori pe zi) şi după 3 ani, 87% din cei 183 de pacienţi din grupul de tratament de studiat, erau trataţi cu Revatio 80 mg de trei ori pe zi.

Într-un studiu controlat cu placebo utilizând Revatio ca adjuvant la epoprostenol intravenos în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la un număr total de 134 pacienţi s-a administrat Revatio (ajustarea fixă a dozelor începând de la 20 mg, la 40 mg apoi 80 mg de trei ori pe zi, în funcţie de tolerabilitate) şi epoprostenol, iar la 131 pacienţi s-a administrat placebo şi epoprostenol. Durata tratamentului a fost de 16 săptămâni. Frecvenţa globală a întreruperii tratamentului la pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol din cauza reacţiilor adverse a fost 5,2 % comparativ cu 10,7 % în grupul de pacienţi cărora li s-a administrat placebo/epoprostenol. Noile reacţii adverse care s-au observat mai frecvent în grupul de pacienţi cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol au fost hiperemia oculară, vedere înceţoşată, congestie nazală, transpiraţii nocturne, dorsalgii şi xerostomie. Reacţiile adverse cunoscute cefaleea, hiperemie facială tranzitorie, dureri ale extremităţilor şi edem s-au observat cu o frecvenţă mai mare la pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol decât la pacienţii cărora li s-a administrat placebo/epoprostenol. Dintre pacienţii care au finalizat studiul iniţial, 242 au intrat în studiul de extensie pe termen lung. Au fost administrate doze de până la 80 mg de trei ori pe zi şi după 3 ani, 68% din cei 133 de pacienţi din grupul de tratament studiat erau trataţi cu Revatio 80 mg de trei ori pe zi.

În cele două studii controlate placebo, în general, reacţiile adverse au fost uşoare până la moderate ca severitate. Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent (> 10 %) în cazul tratamentului cu Revatio faţă de placebo au fost: cefalee, hiperemie facială tranzitorie, dispepsie, diaree şi durere la nivelul extremităţilor.

Într-un studiu efectuat pentru evaluarea efectelor diferitelor valori ale dozei de sildenafil, datele de siguranţă pentru doza de sildenafil 20 mg administrată de trei ori pe zi (doza recomandată) şi pentru doza de sildenafil 80 mg administrată de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată) au fost concordante cu profilul de siguranţă stabilit pentru sildenafil în studiile anterioare privind HAP la adulţi.

Listă tabelară a reacţiilor adverse

În Tabelul 1 de mai jos, reacţiile adverse apărute la > 1 % dintre pacienţii trataţi cu Revatio şi care au fost mai frecvente (diferenţă > 1 %) în cazul administrării Revatio în doze de 20, 40 sau 80 mg de trei ori pe zi în cadrul studiului pivot sau în cadrul setului combinat de date referitor la Revatio din ambele studii controlate cu placebo referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară, sunt prezentate pe grupe de clasă terapeutică şi frecvenţă (foarte frecvente ( ≥ 1/10), frecvente ( ≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente ( ≥ 1/1000 şi < 1/100) şi cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Rapoartele din experienţa după punere pe piaţă sunt prezentate cu caractere italice.

**Tabelul 1: Reacţii adverse la adulţi din studiile cu sildenafil controlate cu placebo pentru HAP şi din experienţa de după punerea pe piaţă**

| **Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme şi organe (V.14.0)** | **Reacţia adversă** |
| --- | --- |
| **Infecţii şi infestări**  Frecvente | celulită, gripă, bronşită, sinuzită, rinită, gastroenterită |
| **Tulburări hematologice şi limfatice**  Frecvente | anemie |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie**  Frecvente | retenţie lichidiană |
| **Tulburări psihice**  Frecvente | insomnie, anxietate |
| **Tulburări ale sistemului nervos**  Foarte frecvente  Frecvente | cefalee  migrenă, tremor, parestezie, senzaţie de arsură, hipoestezie |
| **Tulburări oculare**  Frecvente  Mai puţin frecvente  Frecvenţă necunoscută | hemoragie retiniană, tulburări de vedere, vedere înceţoşată, fotofobie, cromatopsie, cianopsie, iritaţie oculară, hiperemie oculară  reducerea acuităţii vizuale, diplopie, senzaţie anormală în ochi  *neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN)\*, ocluzie vasculară retiniană\*, defect de câmp vizual\** |
| **Tulburări acustice şi vestibulare**  Frecvente  Frecvenţă necunoscută | vertij  *pierdere subită a auzului* |
| **Tulburări vasculare**  Foarte frecvente  Frecvenţă necunoscută | hiperemie facială tranzitorie  *hipotensiune arterială* |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale**  Frecvente | epistaxis, tuse, congestie nazală |
| **Tulburări gastro-intestinale**  Foarte frecvente  Frecvente | diaree, dispepsie  gastrită, boală de reflux gastroesofagian, hemoroizi, distensie abdominală, xerostomie |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat**  Frecvente  Frecvenţă necunoscută | alopecie, eritem, transpiraţii nocturne  *erupţie tranzitorie* |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv**  Foarte frecvente  Frecvente | durere la nivelul extremităţilor  mialgii, dorsalgii |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** |  |
| Mai puţin frecvente | hematurie |
| **Tulburări ale aparatului genital şi sânului**  Mai puţin frecvente  Frecvenţă necunoscută | hemoragie peniană, hematospermie, ginecomastie  *priaprism, erecţie crescută* |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare**  Frecvente | pirexie |

\*Aceste evenimente/reacţii au fost raportate la pacienţi care au utilizat sildenafil pentru tratamentul disfuncţiei erectile la bărbat.

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu cu Revatio, placebo controlat la pacienţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani cu hipertensiune arterială pulmonară, un număr total de 174 pacienţi au fost trataţi cu Revatio de trei ori pe zi în regim de doză mică (10 mg la pacienţi cu greutatea > 20 kg; nici unui pacient cu greutatea ≤ 20 kg nu i s-a administrat doza mică), doză medie (10 mg la pacienţi cu greutatea ≥ 8-20 kg; 20 mg la pacienţi cu greutatea ≥ 20-45 kg; 40 mg la pacienţi > 45 kg) sau doză mare (20 mg la pacienţi cu greutatea ≥ 8-20 kg; 40 mg la pacienţi cu greutatea ≥ 20-45 kg; 80 mg la pacienţi cu greutatea > 45 kg) şi 60 pacienţi cărora li s-a administrat placebo.

Profilul reacţiilor adverse observate în acest studiu pediatric a fost în general asemănător cu cel observat la adulţi (vezi tabelul de mai sus). Cele mai frecvente reacţii adverse semnalate (cu o frecvenţă ≥ 1 %) la pacienţii cărora li s-a administrat Revatio (în doze combinate) şi cu o frecvenţă > 1 % faţă de pacienţii cărora li s-a administrat placebo au fost febră, infecţii ale tractului respirator superior (fiecare cu 11,5%), vărsături (10,9%), erecţii intensificate (inclusiv erecţii peniene spontane la pacienţii de sex masculin) (9,0%), greaţă, bronşită (fiecare 4,6%), faringită (4,0%), rinoree (3,4%) pneumonie şi rinită (fiecare 2,9%).

Din cei 234 de copii şi adolescenţi trataţi în studiul de scurtă durată controlat cu placebo, 220 de subiecţi au fost incluşi în extensia de lungă durată a studiului. Subiecţii la care s-a administrat terapie activă cu sildenafil au continuat cu aceeaşi schemă terapeutică, în timp ce pacienţii cărora li s-a administrat placebo în studiul de scurtă durată au fost redistribuiţi aleatoriu în grupuri de tratament cu sildenafil.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate pe întreaga durată a studiilor de scurtă şi lungă durată au fost în general similare cu cele observate în studiul de scurtă durată. Reacţiile adverse cu o frecvenţă >10% din cei 229 de subiecţi trataţi cu sildenafil (grupul cu doze combinate, incluzând 9 pacienţi ce nu au fost incluşi în studiul de lungă durată) au fost infecţia tractului respirator superior (31%), cefalee (26%), vărsături (22%), bronşită (20%), faringită (18%), pirexie (17%), diaree (15%), respectiv gripă şi epistaxis (12% fiecare). Majoritatea acestor reacţii adverse au fost considerate ca având un grad de severitate uşor până la moderat.

Au fost raportate evenimente adverse grave la 94 (41%) din cei 229 de pacienţi la care s-a administrat sildenafil. Din cei 94 de subiecţi care au raportat evenimente adverse grave, au fost 14/55 (25,5%) pacienţi în grupul cu doză mică, 35/74 (47,3%) în grupul cu doză medie şi 45/100 (45%) în grupul cu doză mare. Cele mai frecvente evenimente adverse grave care au apărut cu o frecvenţă ≥ 1 % la pacienţii la care s-a administrat sildenafil (doze combinate) au fost: pneumonie (7,4%), insuficienţă cardiacă, hipertensiune pulmonară (5,2% fiecare), infecţia tractului respirator superior (3,1%), insuficienţă ventriculară dreaptă, gastroenterită (2,6% fiecare), sincopă, bronşită, bronhopneumonie, hipertensiune arterială pulmonară (2,2% fiecare), durere toracică, carii dentare (1,7% fiecare) şi şoc cardiogenic, gastroenterită virală, infecţia tractului urinar (1,3% fiecare).

S-a considerat că următoarele evenimente adverse grave au fost asociate tratamentului: enterocolită, convulsii, hipersensibilitate, stridor, hipoxie, surditate neurosenzorială şi aritmie ventriculară.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

În studiile cu doză unică efectuate la voluntari sănătoşi, cu doze de până la 800 mg sildenafil, reacţiile adverse au fost similare celor observate în cazul administrării dozelor mai mici, dar frecvenţa de apariţie şi severitatea lor au fost crescute. La doze unice de 200 mg sildenafil incidenţa reacţiilor adverse (cefalee, hiperemie facială tranzitorie, ameţeli, dispepsie, congestie nazală şi tulburări de vedere) a fost crescută.

În cazuri de supradozaj, trebuie luate măsurile standard de susţinere a funcţiilor vitale. Nu este de aşteptat ca dializa renală să grăbească eliminarea sildenafilului, deoarece acesta este legat în proporţie mare de proteinele plasmatice şi nu este eliminat în urină.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

* 1. **Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncţiei erectile. Codul ATC: G04BE03.

Mecanism de acţiune

Sildenafil este un inhibitor potent şi selectiv al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5) specifică guanozid monofosfatului ciclic (GMPc), care este responsabilă de degradarea GMPc. PDE5 nu este prezentă numai în corpii cavernoşi ai penisului, ci şi la nivelul vaselor sanguine pulmonare. Astfel, sildenafil creşte activitatea GMPc din musculatura netedă a pereţilor vasculari pulmonari determinând relaxarea acesteia. La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară acest efect poate determina vasodilataţia patului vascular pulmonar şi, la un nivel mai redus, vasodilataţie sistemică.

Efecte farmacodinamice

Studiile efectuate *in vitro* au evidenţiat că sildenafil prezintă selectivitate pentru PDE5. Efectul său este mai intens asupra PDE5 decât asupra celorlalte fosfodiesteraze cunoscute. Există o selectivitate de 10 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE6, care este implicată în calea fototransducţiei retiniene. Selectivitatea este de peste 80 ori mai mare decât cea pentru PDE1 şi de peste 700 ori decât cea pentru pentru PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 şi 11. În particular, sildenafil are o selectivitate de 4000 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE3, care este izoenzima fosfodiesterazei specifice pentru AMPc implicată în reglarea contractilităţii cardiace.

Sildenafil determină scăderi uşoare şi tranzitorii ale tensiunii arteriale, care în majoritatea cazurilor nu produc efecte clinice. După administrarea cronică a dozei de 80 mg de trei ori pe zi la pacienţii cu hipertensiune arterială sistemică, valoarea medie a scăderii tensiunii arteriale sistolice şi diastolice faţă de valoarea iniţială a fost de 9,4 mmHg şi, respectiv, de 9,1 mmHg. După administrarea cronică a 80 mg de trei ori pe zi la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară au fost observate efecte mai puţin evidente de scădere a tensiunii arteriale (reducerea a fost de 2 mmHg atât pentru tensiunea arterială sistolică, cât şi pentru cea diastolică). În cazul administrări dozei recomandate de 20 mg de trei ori pe zi, nu au fost observate reduceri ale tensiunii arteriale sistolice şi diastolice.

Administrarea dozelor orale unice de sildenafil de până la 100 mg la voluntari sănătoşi nu a determinat efecte clinice relevante care să corespundă unor modificări ale aspectului ECG. După administrarea cronică a 80 mg de trei ori pe zi la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară nu au fost raportate efecte clinice relevante care să corespundă unor modificări ale aspectului ECG.

Într-un studiu referitor la efectele hemodinamice ale unei doze orale unice de 100 mg sildenafil efectuat la 14 pacienţi cu boală coronariană severă (stenoză care afectează > 70 % din lumenul a cel puţin unei artere coronare), tensiunile arteriale medii sistolică şi diastolică în condiţii de repaus au scăzut cu 7 % şi, respectiv, cu 6 % faţă de valorile iniţiale. Tensiunea arterială pulmonară medie sistolică a scăzut cu 9 %. S-a demonstrat că sildenafil nu influenţează debitul cardiac şi nu afectează fluxul sanguin în arterele coronare stenozate.

La unii subiecţi examinaţi pe baza testului Farnsworth–Munsell cu 100 nuanţe de culoare la 1 oră după administrarea unei doze de 100 mg, au fost observate diferenţe uşoare şi tranzitorii în perceperea culorilor (albastru/verde), efecte care au dispărut după 2 ore de la administrarea dozei. Mecanismul postulat al acestei modificări în perceperea culorilor este corelat cu inhibarea PDE6 care este implicată în cascada fototransducţiei retiniene. Sildenafil nu are nici un efect asupra acuităţii vizuale sau asupra sensibilităţii vizuale de contrast. Într-un studiu clinic controlat cu placebo efectuat la un număr mic de pacienţi cu diagnostic de degenerescenţă maculară apărută la vârstă mică (n = 9), sildenafil (doză unică, 100 mg) nu a determinat modificări semnificative ale testelor vizuale (acuitatea vizuală, grila Amsler, testul pentru discriminarea culorilor efectuat cu ajutorul simulării luminilor semaforului, perimetrul Humphrey şi fotostresul).

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Eficacitatea la pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP)*

A fost realizat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo la 278 pacienţi cu hipertensiune pulmonară primară, hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv şi hipertensiune arterială pulmonară secundară reparării chirurgicale a leziunilor cardiace congenitale. Pacienţii au fost randomizaţi în 4 grupuri de tratament: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg sau sildenafil 80 mg, de trei ori pe zi. Dintre cei 278 pacienţi randomizaţi, la 277 pacienţi s-a administrat cel puţin 1 doză din medicamentul investigat. Populaţia studiată a constat din 68 (25 %) bărbaţi şi 209 (75 %) femei, cu media de vârstă de 49 ani (interval: 18-81 ani) şi cu valori iniţiale ale testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute cuprinse între 100 m şi 450 m, inclusiv (media: 344 m). 175 pacienţi (63 %) incluşi au fost diagnosticaţi cu hipertensiune pulmonară primară, 84 (30 %) cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv şi 18 (7 %) cu hipertensiune arterială pulmonară secundară reparării chirurgicale ale leziunilor cardiace congenitale. Majoritatea pacienţilor a fost diagnosticată cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcţională OMS II (107/277, 39 %) sau III (160/277, 58 %), cu o valoare medie a distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute de 378 m şi, respectiv, de 326 m; doar câţiva pacienţi au fost diagnosticaţi iniţial cu hipertensune arterială de clasă funcţională I (1/277, 0,4 %) sau IV (9/277, 3 %). Pacienţii cu fracţia de ejecţie a ventriculului stâng < 45 % sau cu fracţie ventriculară stângă scurtată < 0,2 % nu au fost cuprinşi în studiu.

Sildenafil (sau placebo) a fost administrat pacienţilor cu tratament de fond, care a inclus o asociere de anticoagulante, digoxină, blocanţi ai canalelor de calciu, diuretice sau oxigen. Nu a fost permisă utilizarea prostaciclinei, analogilor prostaciclinelor şi antagoniştilor receptorilor de endotelină ca tratament asociat şi, de asemenea, nici suplimentarea cu arginină. Pacienţi la care tratamentul iniţial cu bosentan a înregistrat un eşec, au fost excluşi din studiu.

Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii în studiu a fost modificarea rezultatelor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute de la valorile iniţiale până la cele observate în a 12-a săptămână de tratament. A fost observată o creştere semnificativă a valorilor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute la toate cele 3 grupe la care s-a administrat sildenafil faţă de grupul la care s-a administrat placebo. Creşterile corectate placebo ale valorilor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute au fost de 45 m (p < 0,0001), de 46 m (p < 0,0001) şi de 50 m (p < 0,0001) în cazul dozelor de sildenafil de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Nu au fost observate diferenţe semnificative între efectele diferitelor doze. Pentru pacienţii cu o valoare iniţială a testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute < 325 m, a fost observată o eficacitate îmbunătăţită la doze mai mari (ameliorări corectate placebo de 58 metri, 65 metri şi 87 metri pentru doze 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi).

Când s-a făcut analiza pe baza claselor funcţionale OMS, la grupul tratat cu 20 mg s-a observat o creştere semnificativă statistic a valorii testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute. Pentru clasa II şi clasa III, creşterile observate după corecţia cu placebo, au fost de 49 metri (p = 0,0007) şi respectiv, de 45 metri (p = 0,0031).

Îmbunătăţirea rezultatelor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute a fost evidentă după 4 săptămâni de tratament, acest efect fiind menţinut la 8 şi la 12 săptămâni. În cadrul subgrupurilor rezultatele au fost în general în concordanţă cu etiologia (hipertensiune pulmonară primară şi hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv), clasa funcţională OMS, sex, rasă, localizare, media tensiunii arteriale pulmonare şi indicele rezistenţei vasculare pulmonare.

Toţi pacienţii care au utilizat oricare dintre dozele de sildenafil administrate au prezentat reduceri semnificative statistic ale tensiunii arteriale pulmonare medii (TAPm) şi rezistenţei vasculare pulmonare (RVP) comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo. Efectele corectate placebo pentru TAPm au fost de -2,7 mmHg (p = 0,04), -3,0 mmHg (p = 0,01) şi -5,1 mmHg (p < 0,0001) pentru sildenafil administrat în doze de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Efectele corectate placebo pentru RVP au fost de ‑178 dyne.sec/cm5 (p=0,0051), ‑195 dyne.sec/cm5 (p=0,0017) şi ‑320 dyne.sec/cm5(p<0,0001) pentru sildenafil administrat în doze de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Scăderea procentuală a RVP la 12 săptămâni pentru administrare de sildenafil 20 mg, 40 mg şi 80 mg de trei ori pe zi (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) a fost proporţional mai mare decât scăderea rezistenţei vasculare sistemice (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Nu este cunoscut efectul sildenafilului asupra mortalităţii.

Un procent mai mare de pacienţi pe fiecare dintre grupurile de doze de sildenafil administrate (adică 28 %, 36 % şi 42 % din pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg şi respectiv 80 mg de trei ori pe zi) au indicat o îmbunătăţire de cel puţin o clasă funcţională OMS la săptămâna 12 în comparaţie cu grupul la care s-a administrat placebo (7%). Riscurile relative corespunzătoare au fost 2,92 (p=0,0087), 4,32 (p=0,0004) şi 5,75 (p<0,0001).

*Date privind supravieţuirea pe termen lung la pacienţi netrataţi anterior*

Pacienţii înrolaţi în studiul pivot au fost eligibili pentru a fi incluşi în studiul de extensie, deschis, pe termen lung. După 3 ani, la 87% dintre pacienţi li se administra doza de 80 mg de trei ori pe zi. Un total de 207 pacienţi au fost trataţi cu Revatio în studiul pivot şi situaţia supravieţuirii lor pe termen lung a fost analizat pentru o perioadă de minimum 3 ani. În această populaţie, estimările Kaplan-Meier de supravieţuire la 1, 2 şi 3 ani au fost 96 %, 91 % şi respectiv, 82 %. Supravieţuirea la 1, 2 şi 3 ani la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară clasa II, conform clasificării OMS la includerea în studiu, a fost de 99 %, 91 % şi respectiv 84 %, iar la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară clasa III, conform clasificării OMS la includerea în studiu a fost de 94 %, 90 % şi respectiv, 81 %.

*Eficacitatea la pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) (în cazul utilizării în asociere cu epoprostenol)*

S-a realizat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo la 267 pacienţi cu HAP şi care au fost stabilizaţi cu eproprostenol administrat pe cale intravenoasă. Pacienţii cu HAP au inclus pacienţi cu Hipertensiune Arterială Pulmonară Primară (212/267, 79 %) şi pacienţi cu HAP asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv (55/267, 21 %). Cei mai mulţi pacienţi s-au încadrat în Clasa funcţională II (68/267, 26 %) sau III (157/267, 66 %) conform clasificării OMS; mai puţini pacienţi s-au încadrat în Clasele funcţionale I (3/267, 1 %) sau IV (16/267, 6 %) la momentul evaluării iniţiale; pentru câţiva pacienţi (5/267, 2 %) Clasa funcţională conform clasificării OMS nu a fost cunoscută. Pacienţilor li s-a administrat randomizat placebo sau sildenafil (ajustare cu doză fixă a dozelor începând de la 20 mg, la 40 mg apoi 80 mg de trei ori pe zi, în funcţie de tolerabilitate) în asociere cu epoprostenol administrat pe cale intravenoasă.

Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii în studiu a fost modificarea rezultatelor testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute de la valorile iniţiale până la cele observate în a 16-a săptămână de tratament. S-a observat un beneficiu clinic semnificativ al sildenafilului comparativ cu placebo în cadrul testului distanţei parcurse prin mers în interval de 6 minute. S-a observat o creştere medie corectată, a distanţei parcurse prin mers, de 26 m în favoarea sildenafilului (IÎ 95 %: 10,8, 41,2) (p = 0,0009). În cazul pacienţilor la care iniţial, distanţa parcursă prin mers a fost ≥ 325 metri, rezultatul tratamentului a fost o creştere de 38,4 m a distanţei parcurse în favoarea sildenafilului; în cazul pacienţilor la care iniţial, distanţa parcursă prin mers a fost < 325 metri, rezultatul tratamentului a fost o creştere de 2,3 metri a distanţei parcurse în favoarea placebo. În cazul pacienţilor cu HAP primară, rezultatul tratamentului a fost o creştere de 31,1 metri comparativ cu o creştere de 7,7 metri observată la pacienţii cu HAP asociată cu boli ale tesutului conjunctiv. Diferenţa între rezultatele observate în cadrul acestor subgrupuri randomizate ar fi posibil să apară întâmplător ţinând cont de numărul limitat de subiecţi incluşi în studiu.

Pacienţii cărora li s-a administrat sildenafil au obţinut o reducere semnificativă statistic a tensiunii arteriale pulmonare medii (mPAP) în comparaţie cu cei cărora li s-a administrat placebo. S-a observat un rezultat mediu al tratamentului corectat pentru placebo de -3,9 mmHg în favoarea sildenafil (IÎ 95 %: -5,7, -2,1) (p = 0,00003). **Un criteriu final de evaluare secundar a fost timpul scurs până la agravarea clinică, definit ca intervalul de timp de la randomizare până la primul eveniment de agravare clinică (deces, transplant pulmonar, iniţierea terapiei cu bosentan sau deteriorare clinică ce necesită o modificare în terapia cu epoprostenol). Tratamentul cu sildenafil a întârziat în mod semnificativ timpul scurs până la agravarea clinică a HAP, comparativ cu placebo (p = 0,0074). 23 pacienţi din grupul placebo (17,6 %) au prezentat evenimente de agravare clinică în comparaţie cu 8 pacienţi din grupul tratat cu sildenafil (6,0 %).**

*Date privind supravieţuirea pe termen lung în studiul privind tratamentul de fond cu epoprostenol*

Pacienţii înrolaţi în studiul cu privire la asocierea la epoprostenol au fost eligibili pentru a fi incluşi în studiul de extensie, deschis, pe termen lung. După 3 ani, la 68% dintre pacienţi li se administra doza de 80 mg de trei ori pe zi. Un total de 134 pacienţi au fost trataţi cu Revatio în studiul iniţial, iar situaţia supravieţuirii lor pe termen lung a fost analizată pentru o perioadă de minimum 3 ani. În această populaţie, estimările Kaplan-Meier de supravieţuire la 1, 2 şi 3 ani a fost 92 %, 81 % şi respectiv, 74 %.

*Eficacitatea şi siguranţa la pacienţii adulţi cu HAP (în tratamentul combinat cu bosentan)*

A fost realizat un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, la 103 subiecţi clinic stabili cu HAP (OMS CF II şi III) aflaţi în tratament cu bosentan de cel puţin trei luni. Pacienţii cu HAP au inclus pacienţi cu HAP primară şi pacienţi cu HAP asociată cu boală de ţesut conjunctiv. Pacienţii au fost randomizaţi pentru tratament cu placebo sau cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) în asociere cu bosentan (62,5‑125 mg de două ori pe zi). Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost modificarea valorii DM6M în săptămâna 12 faţă de momentul iniţial. Rezultatele au indicat că nu există o diferenţă semnificativă în modificarea medie a valorii DM6M faţă de momentul de referinţă între sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) şi placebo (13,62 m (95% IÎ: -3,89 la 31,12) şi respectiv 14,08 m (95% IÎ: -1,78 la 29,95)).

Diferenţe între valorile DM6M au fost observate între pacienţii cu HAP primară şi HAP asociată cu boală de ţesut conjunctiv. În cazul subiecţilor cu HAP primară (67 subiecţi), modificările medii faţă de momentul de referinţă au fost de 26,39 m (95% IÎ: 10,70 to 42,08) pentru grupul tratat cu sildenafil, respectiv 11,84 m (95% IÎ: -8,83 la 32,52) pentru grupul tratat cu placebo. Cu toate acestea, în cazul subiecţilor cu HAP asociată cu boală de ţesut conjunctiv (36 subiecţi) modificările medii faţă de momentul iniţial au fost de -18,32 m (95% IÎ: -65,66 la 29,02) pentru grupul tratat cu sildenafil şi respectiv 17,50 m (95% IÎ: -9,41 la 44,41) pentru grupul tratat cu placebo.

În general, reacţiile adverse au fost similare la cele două grupuri de tratament (sildenafil şi bosentan comparativ cu bosentan în monoterapie) şi au fost consecvente cu profilul de siguranţă cunoscut al sildenafilului utilizat în monoterapie (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Efecte asupra mortalităţii la adulţi cu HAP

Un studiu pentru investigarea efectelor diferitelor valori ale dozei de sildenafil asupra mortalităţii la adulţii cu HAP a fost efectuat după observarea unui risc de mortalitate mai mare la copiii şi adolescenţii trataţi cu o doză mai mare de sildenafil, administrată de trei ori pe zi, pe baza greutăţii corporale, comparativ cu cei care luau o doză mai redusă în studiul clinic de extensie de lungă durată la copii şi adolescenţi (vezi mai jos Copii şi adolescenţi – *Hipertensiune arterială pulmonară* – Date obţinute din extensia de lungă durată).

Studiul a fost unul randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele şi a inclus 385 de adulţi cu HAP. Pacienţii au fost repartizaţi în mod aleatoriu 1:1:1 într-unul din grupurile cu administrare de doze cu trei valori diferite (doza de 5 mg de trei ori pe zi (de 4 ori mai mică decât doza recomandată), doza de 20 mg de trei ori pe zi (doza recomandată) şi doza de 80 mg de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată)). În total, majoritatea subiecţilor nu mai utilizaseră anterior tratament specific pentru HAP (83,4%). Pentru majoritatea subiecţilor, etiologia HAP a fost idiopatică (71,7%). Cea mai frecventă clasă funcţională OMS a fost clasa III (57,7% dintre subiecţi). Toate cele trei grupuri de tratament au fost echilibrate optim referitor la caracteristicile demografice ale antecedentelor stratificate la momentul iniţial cu privire la tratamentul HAP şi la etiologia HAP, precum şi la categoriile claselor funcţionale OMS.

Ratele de mortalitate au fost 26,4% (n=34) pentru doza de 5 mg de trei ori pe zi, 19,5% (n=25) pentru doza de 20 mg de trei ori pe zi şi 14,8% (n=19) pentru doza de 80 mg de trei ori pe zi.

Copii şi adolescenţi

*Hipertensiune arterială pulmonară*

Un număr total de 234 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani au fost trataţi într-un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, cu grup paralel placebo controlat, cu doze variabile. Subiecţii (38 % bărbaţi şi 62 % femei) aveau greutatea corporală ≥ 8 kg şi prezentau hipertensiune pulmonară primară (HPP) [33 %], sau HAP secundară unei afecţiuni cardiace congenitale [şunt sistemico-pulmonar 37 %, intervenţie chirurgicală 30 %]. În acest studiu clinic, 63 din 234 (27 %) pacienţi aveau vârsta < 7 ani (doză mică de sildenafil = 2, doză medie de sildenafil = 17, doză mare de sildenafil = 28, placebo = 16) şi 171 din 234 (73 %) pacienţi aveau vârsta de 7 ani sau mai mare (doză mică de sildenafil = 40, doză medie de sildenafil = 38, doză mare de sildenafil = 49, placebo = 44). La momentul iniţial majoritatea subiecţilor erau în clasă funcţională OMS I (75/234, 32 %) sau II (120/234, 51 %); mai puţini pacienţi erau în clasă III (35/234, 15 %) sau IV (1/234, 0.4 %); pentru câţiva pacienţi (3/234, 1.3 %) nu a fost cunoscută clasa funcţională OMS.

Pacienţii nu mai utilizaseră anterior tratament specific pentru HAP (pacienţi naivi) iar utilizarea de prostacicline, analogi de prostacicline şi antagonişti ai receptorilor de endotelină nu a fost permisă şi nici utilizarea suplimentelor cu arginină, nitraţilor, blocantelor alfa-adrenergice şi inhibitorilor CYP450 3A4 potenţi.

Obiectivul primar al studiului a fost evaluarea eficacităţii tratamentului cronic de 16 săptămâni cu sildenafil oral la pacienţi pediatrici, în îmbunătăţirea capacităţii de efort măsurate prin Testul Exerciţiului Cardiopulmonar (CPET) la pacienţii capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul (n = 115). Obiectivele secundare au inclus monitorizare hemodinamică, evaluare simptomelor, clasa funcţională OMS, modificări ale tratamentului de fond şi măsurarea calităţii vieţii.

Subiecţii au fost incluşi în unul din trei grupuri de tratament cu sildenafil, în care s-a administrat Revatio de trei ori pe zi în regim de doză mică (10 mg), doză medie (10-40 mg) sau doză mare (20-80 mg) sau placebo. În cadrul unui grup, dozele efectiv administrate au depins de greutatea corporală (vezi pct. 4.8). Proporţia de pacienţi la care se administra medicaţie de susţinere la momentul iniţial (anticoagulante, digoxin, blocante ale canalelor de calcium diuretice şi/sau oxigen) a fost asemănătoare pentru grupul de tratament combinat cu sildenafil (47,7 %) şi grupul placebo (41,7 %).

Criteriul final principal a fost modificarea placebo-ajustată a valorii maxime a volumului de oxigen consumat (VO2), de la momentul iniţial până la săptămâna 16, măsurată prin CPET în grupurile de doze combinate (Tabel 2). Un total de 106 din 234 (45 %) de pacienţi au fost apţi pentru evaluare prin testul CPET, fiind acei copii cu vârsta ≥ 7 ani, capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul. Copiii cu vârsta < 7 ani (doze de sildenafil combinate = 47; placebo = 16) au fost evaluabili doar pentru criterii finale secundare. La momentul iniţial valoarile maxime mediane ale volumului de oxigen consumat (VO2) erau comparabile în cadrul grupurilor de tratament cu sildenafil (17,37 până la 18,03 ml/kg/min) şi uşor mai mari pentru grupul placebo (20,02 ml/kg/min). Rezultatele analizei principale (grupurile de doze combinate faţă de placebo) nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (p = 0,056) (vezi Tabel 2). Diferenţa estimată dintre doza medie de sildenafil şi placebo a fost 11,33 % (IÎ 95 %: 1,72 până la 20,94) (vezi Tabel 2).

**Tabel 2: Modificare procentuală faţă de momentul iniţial, placebo ajustată, a valorii maxime a VO2, în funcţie de grupul de tratament activ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Grupul de tratament** | **Diferenţă estimată** | **Interval de încredere 95 %** |
| **Doză mică**  **(n=24)** | 3,81 | -6,11, 13,73 |
| **Doză medie**  **(n=26)** | 11,33 | 1,72, 20,94 |
| **Doză mare**  **(n=27)** | 7,98 | -1,64, 17,60 |
| **Grupurile de doze combinate**  **(n=77)** | 7,71  (p = 0,056) | -0,19, 15,60 |

*n=29 pentru grupul placebo*

*Estimările au fost facute pe baza analizei ANCOVA cu ajustări ale valorile maxime ale VO2, etiologiei şi categoriei de greutate la momentul iniţial pentru covariabile*

Îmbunătăţirile asociate dozelor au fost observate în cazul indexului de rezistenţă vasculară pulmonară (IRVP) şi presiunea arterială pulmonară medie (PAPm). În grupurile de tratament cu sildenafil în doză crescută şi medie s-au înregistrat scăderi ale IRVP faţă de placebo, din 18 % (IÎ 95 %: 2 % până la 32 %) şi respectiv 27 % (IÎ 95 %: 14 % până la 39 %), în timp ce în grupul de tratament cu doză scăzută nu s-a înregistrat nici o diferenţă semnificativă faţă de placebo (diferenţă de 2 %). În comparaţie cu placebo, în grupurile de tratament cu sildenafil în doză medie şi crescută s-au înregistrat modificări ale PAPm faţă de momentul iniţial de -3.5 mmHg (IÎ 95 %: -8,9, 1,9) şi respectiv -7.3 mmHg (IÎ 95 %: -12,4, -2,1), în timp ce în grupul de tratament cu doză mică nu s-a înregistrat o diferenţă semnificativă faţă de placebo (diferenţă de 1,6 mmHg). Îmbunătăţiri ale indicelui cardiac au fost observate în cazul tuturor celor trei grupuri de tratament cu sildenafil faţă de placebo, 10 % pentru grupul de tratament cu doză mică, 4 % pentru grupul de tratament cu doză medie şi respectiv 15 % pentru grupul de tratament cu doză mare.

Îmbunătăţiri semnificative de clasă funcţională au fost demonstrate doar la pacienţii trataţi cu doze mari de sildenafil în comparaţie cu placebo. Riscurile relative pentru grupurile de tratament cu sildenafil în doză mică, medie şi mare comparativ cu placebo au fost de 0,6 (IÎ 95 %: 0,18, 2,01), 2,25 (IÎ 95 %: 0,75, 6,69) şi respectiv 4,52 (IÎ 95 %: 1,56, 13,10).

Date obţinute din extensia de lungă durată

Din cei 234 de copii trataţi în studiul de scurtă durată controlat cu placebo, 220 de subiecţi au fost incluşi în extensia de lungă durată a studiului. Subiecţii din grupul placebo în cadrul studiului de scurtă durată au fost redistribuiţi aleatoriu în grupuri de tratament cu sildenafil; pacienţii cu greutatea ≤ 20 kg au fost distribuiţi în grupurile cu doză medie sau mare (1:1), în vreme ce subiecţii cu greutatea > 20 kg au fost distribuiţi în grupurile cu doză mică, medie sau mare (1:1:1). Din totalul de 229 de subiecţi trataţi cu sildenafil, 55 au fost incluşi în grupul cu doză mică, 74 în grupul cu doză medie şi respectiv 100 în grupul cu doză mare. Pe parcursul studiilor de scurtă şi lungă durată, durata totală a tratamentului de la începutul studiului dublu-orb pentru subiecţi individuali a fost cuprinsă între 3 şi 3129 de zile. În funcţie de grupul de tratament cu sildenafil, durata mediană a tratamentului cu sildenafil a fost de 1696 de zile (excluzând 5 subiecţi cărora li s-a administrat placebo în studiul dublu-orb şi care nu a fost trataţi în extensia pe termen lung a studiului).

Estimările Kaplan-Meier cu privire la supravieţuirea după 3 ani la pacienţi cu greutatea > 20kg la momentul iniţial, au fost 94 %, 93 % şi 85 % pentru grupurile de tratament cu doză mică, medie şi respectiv mare; la pacienţi cu greutatea ≤ 20kg la momentul iniţial, estimările de supravieţuire au fost 94 % şi 93 % pentru pacienţii din grupurile de tratament cu doză medie şi respectiv mare (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

Pe parcursul desfăşurării studiului, au fost raportate în total 42 de decese, în timpul tratamentului sau în cadrul etapei de urmărire a supravieţuirii. 37 de decese au survenit înaintea unei decizii a Comitetul de Monitorizare a Datelor de a trece subiecţii la o doză mai mică, pe baza unui dezechilibru de mortalitate observat cu creşterea dozelor de sildenafil. Din totalul de 37 de decese, numărul (%) de decese a fost de 5/55 (9,1%) în grupul cu doză mică, 10/74 (13,5%) în grupul cu doză medie şi respectiv de 22/100 (22%) în grupul cu doză mare. Ulterior, au mai fost raportate suplimentar 5 decese. Cauzele deceselor au fost legate de HAP. Nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate în cazul copiilor şi adolescenţilor cu HAP (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Valoarea maximă a VO2 a fost evaluată după un an de la începerea studiului placebo controlat. Dintre acei pacienţi trataţi cu sildenafil, capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul CPET (testul Cardio Pulmonar), la 59/114 subiecţi (52 %) nu s-a înregistrat nicio deteriorare a valorii maxime a VO2 de la începutul tratamentului cu sildenafil. În mod asemănător, la evaluarea după 1 an, 191 din 229 pacienţi (83 %) care primiseră sildenafil şi-au menţinut sau îmbunătăţit clasa funcţională OMS.

*Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului*

Un studiu randomizat, dublu-orb, cu două brațe, grup paralel, controlat cu placebo a fost realizat la 59 de nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHN) sau insuficiență respiratorie hipoxică (HRF) și cu risc de PPHN cu indice de oxigenare (OI)> 15 și <60. Obiectivul principal a fost evaluarea eficacității și siguranței IV sildenafil atunci când s-a adăugat la oxidul nitric inhalat (iNO) comparativ cu iNO ȋn monoterapie.

Obiectivele co-primare au fost rata de eșec a tratamentului, definită ca necesitate de tratament suplimentar care vizează PPHN, necesitate de oxigenare cu membrană extracorporeală (ECMO) sau deces în timpul studiului; și timpul pentru tratamentul cu iNO după inițierea medicamentului de studiu IV pentru pacienții fără eșec de tratament. Diferența ratelor de eșec ale tratamentului nu a fost semnificativă statistic între cele două grupuri de tratament (27,6% și 20,0% în grupul iNO + IV sildenafil și, respectiv, grupul iNO + placebo). Pentru pacienții fără eșec de tratament, timpul mediu pentru tratamentul cu iNO după inițierea medicamentului de studiu IV a fost același, aproximativ 4,1 zile, pentru cele două grupuri de tratament.

Au fost raportate evenimente adverse emergente de tratament și evenimente adverse grave la 22 (75,9%) și 7 (24,1%) subiecți din grupul de tratament iNO + IV sildenafil, respectiv, și la 19 (63,3%) și 2 (6,7%) subiecți la grupul iNO + placebo, respectiv. Cele mai frecvent raportate evenimente adverse emergente ale tratamentului au fost hipotensiunea (8 [27,6%] subiecți), hipokaliemie (7 [24,1%] subiecți), anemie și sindrom de retragere a medicamentului (4 [13,8%] subiecți) și bradicardie (3 [10,3%) ] subiecți) în grupul de tratament iNO + IV sildenafil și pneumotorax (4 [13,3%] subiecți), anemie, edem, hiperbilirubinemie, creșterea proteinei C-reactivă și hipotensiune arterială (3 [10,0%] subiecți) în grupul de tratament iNO + placebo (vezi pct. 4.2).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

Sildenafil se absoarbe rapid. Concentraţiile plasmatice maxime observate după administrarea orală în condiţii de repaus alimentar a unei doze, sunt atinse în decurs de 30–120 minute (în medie 60 minute). Valoarea medie a biodisponibilităţii absolute după administrare orală este de 41 % (în intervalul 25–63 %). După administrare orală de trei ori pe zi a sildenafilului, ASC şi Cmax cresc proporţional cu doza pentru intervalul de doze 20-40 mg. După administrarea orală a 80 mg de trei ori pe zi a fost observată o creştere a concentraţiei plasmatice de sildenafil la valori mai mari decât cele proporţionale cu doza. La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, biodisponibilitatea orală a sildenafilului după administrarea dozei de 80 mg de trei ori pe zi a fost în medie cu 43 % (IC 90%: 27-60 %) mai mare decât cea observată la dozele mai mici.

În cazul în care sildenafil este administrat odată cu alimentele, viteza de absorbţie scade, cu o întârziere medie de 60 minute a Tmax şi o reducere medie de 29 % a Cmax. Totuşi, valoarea absorbţiei nu a fost afectată în mod semnificativ (ASC a scăzut cu 11 %).

Distribuţie

Volumul mediu de distribuţie la starea de echilibru (Vss) pentru sildenafil este de 105 l, indicând distribuţia tisulară. După administrarea orală a dozei de 20 mg de trei ori pe zi, media concentraţiilor plasmatice totale maxime pentru sildenafil la starea de echilibru este de aproximativ 113 ng/ml. Sildenafilul şi principalul său metabolit circulant, N–demetil sunt legaţi în proporţie de aproximativ 96 % de proteinele plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentraţiile totale ale medicamentului.

Metabolizare

Sildenafil este metabolizat în principal de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea majoră) şi CYP2C9 (calea minoră). Principalul metabolit circulant rezultă prin N–demetilarea sildenafilului. Acest metabolit are un profil de selectivitate pentru PDE similar cu al sildenafilului şi o potenţă a activităţii *in vitro* pentru PDE5 de aproximativ 50 % din cel al medicamentului netransformat. Metabolitul N–demetil este metabolizat în continuare, cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de aproximativ 4 ore. La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, concentraţiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 72 % din cele observate la sildenafil după administrarea a 20 mg de trei ori pe zi (contribuind deci la efectele farmacologice ale sildenafilului cu 36 %). Efectele consecutive asupra eficacităţii nu sunt cunoscute.

Eliminare

Clearance–ul corporal total al sildenafilului este de 41 l/oră, rezultând un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 3–5 ore. După administrare, fie orală, fie intravenoasă, sildenafilul este excretat sub formă de metaboliţi predominant în materiile fecale (aproximativ 80 % din doza administrată oral) şi într–o proporţie mai mică în urină (aproximativ 13 % din doza administrată oral).

Profilul farmacocinetic la grupuri speciale de pacienţi

*Vârstnici*

Voluntarii vârstnici sănătoşi (65 ani sau peste) au prezentat un clearance redus al sildenafilului, observându-se creşteri de aproximativ 90 % ale concentraţiilor plasmatice ale sildenafilului şi ale metabolitului activ N-demetil, comparativ cu cele observate la voluntarii sănătoşi tineri (18–45 ani). Datorită legării diferite de proteinele plasmatice în funcţie de vârstă, creşterea concentraţiilor plasmatice ale sildenafilului liber a fost de aproximativ 40 %.

*Insuficienţă renală*

După administrarea unei doze orale unice de 50 mg sildenafil la voluntarii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 30–80 ml/min), profilul farmacocinetic al sildenafilului nu a fost modificat. La voluntarii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance–ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creştere medie a ASC cu 100 % şi a Cmax cu 88 %, comparativ cu voluntarii de aceeaşi vârstă şi fără insuficienţă renală. În plus, valorile ASC şi ale Cmax pentru metabolitul N-demetil au fost crescute semnificativ, cu 200 %, respectiv cu 79 % la subiecţii cu insuficienţă renală severă comparativ cu subiecţii cu funcţie renală normală.

*Insuficienţă hepatică*

La voluntarii cu ciroză hepatică uşoară până la moderată (Child–Pugh A şi B) clearance–ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creştere a ASC (85 %) şi Cmax (47 %), comparativ cu voluntarii de aceeaşi vârstă şi fără insuficienţă hepatică. În plus, valorile ASC şi Cmax ale metabolitului N-demetil au fost semnificativ crescute, cu 154 % şi, respectiv, cu 87 %, la pacienţii cu ciroză faţă de cei cu funcţie hepatică normală. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, farmacocinetica sildenafilului nu a fost studiată.

*Farmacocinetică populaţională*

La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, concentraţiile medii la starea de echilibru plasmatic au fost cu 20-50 % mai mari pentru dozele investigate de 20-80 mg de trei ori pe zi, comparativ cu voluntarii sănătoşi. Valoarea Cmin a fost de două ori mai mare faţă de cea a voluntarilor sănătoşi. Ambele rezultate sugerează un clearance mai mic şi/sau o biodisponibilitate orală mai mare ale sildenafilului la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară faţă de cele ale voluntarilor sănătoşi.

*Copii şi adolescenţi*

Analiza profilului farmacocinetic al sildenafilului la pacienţii incluşi în studiile clinice pediatrice, a arătat că greutatea corporală este un bun indicator al expunerii la medicament la copii. S-a estimat că valorile timpului de înjumătăţire prin eliminare a concentraţiei plasmatice de sildenafil variază între 4,2 şi 4,4 ore pentru o greutate corporală de 10 până la 70 kg, fără a se înregistra diferenţe semnificative din punct de vedere clinic. Cmax după administrarea orală a unei doze unice de 20 mg de sildenafil a fost estimată la 49 ng/ml, 104 ng/ml şi 165 ng/ml pentru pacienţi cu greutatea corporală de 70 kg, 20 kg şi respectiv 10 kg. Cmax după administrarea orală a unei doze unice de 10 mg de sildenafil a fost estimată la 24 ng/ml, 53 ng/ml şi 85 ng/ml pentru pacienţi cu greutatea corporală de 70 kg, 20 kg şi respectiv 10 kg. Tmax estimat a fost de aproximativ 1 oră şi a fost aproape independent de greutatea corporală.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

La puii de şobolani cărora li s-a administrat pre- şi postnatal doza de 60 mg/kg sildenafil, au fost observate o diminuare a dimensiunilor şi greutăţii în ziua 1 şi o scădere a supravieţuirii cu 4 zile, la expuneri de aproximativ 5 ori mai mari decât cele asociate dozei de 20 mg de trei ori pe zi la om. Efectele adverse apărute în studiile non-clinice au fost observate la expuneri considerate a fi în exces suficient de mari faţă de expunerea maximă la om, demonstrând o relevanţă redusă pentru practica clinică.

Nu au existat alte reacţii adverse în studiile non-clinice la animale la nivele de expunere similare celor clinice care sa nu fi fost observate în studiile clinice.

1. **PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1. Lista excipienţilor**

Pulbere pentru suspensie orală:

Sorbitol (E420)

Acid citric anhidru

Sucraloză

Citrat de sodiu (E331)

Gumă xantan

Dioxid de titan (E171)

Benzoat de sodiu (E211)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Aromă de struguri:

Maltodextrină

Concentrat de suc de struguri

Gumă acacia

Concentrat de suc de ananas

Acid citric anhidru

Aromă naturală

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După reconstituire, suspensia orală reconstituită este stabilă timp de 30 de zile.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Pulbere

A nu se păstra la temperaturi peste 30ºC.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

Suspensie orală

A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Un flacon din sticlă brună de 125 ml (cu capac de polipropilenă înşurubabil) conţine 32,27 g de pulbere pentru suspensie orală.

După reconstituire flaconul conţine 112 ml de suspensie orală, din care 90 ml sunt pentru dozare şi administrare.

Mărime de ambalaj: 1 flacon

Fiecare cutie conţine de asemenea o măsură dozatoare (gradată pentru a indica 30 ml), o seringă pentru administrare orală (3 ml) cu piston din PEÎD şi un adaptor din PEJD care se introduce în flacon prin apăsare.

**6.6*.* Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Se recomandă ca reconstituirea suspensiei orale Revatio să fie facută de către un farmacist înainte de eliberarea acesteia către pacient.

Instrucţiuni pentru reconstuire

**Notă**: Un volum total de 90 ml (3 x 30 ml) de apă trebuie utilizată pentru reconstituirea conţinutului flaconului, indiferent de doza ce va fi administrată.

1. Scuturaţi flaconul pentru a dizlocui pulberea.
2. Îndepărtaţi capacul.
3. Măsuraţi 30 ml de apă prin umplerea măsurii dozatoare (incluse în cutie) până la nivelul liniei marcate iar apoi turnaţi apa în flacon. Utilizând măsura dozatoare, măsuraţi încă 30 ml de apă şi turnaţi-o în flacon (figura 1).

|  |
| --- |
| figure1 |
| figura 1 |

1. Puneţi capacul la loc şi agitaţi bine flaconul minimum 30 de secunde (figura 2).

|  |
| --- |
| figure2 |
| figura 2 |

1. Îndepărtaţi capacul.
2. Utilizând măsura dozatoare, măsuraţi încă 30 ml de apă şi adăugaţi-o în flacon. Întotdeauna trebuie să adăugaţi 90 ml de apă în total (3 x 30 ml), indiferent de doza care trebuie luată.

|  |
| --- |
| figure3 |
| figura 3 |

1. Puneţi capacul la loc şi agitaţi bine flaconul minimum 30 de secunde (figura 4).

|  |
| --- |
| figure4 |
| figura 4 |

1. Îndepărtaţi capacul.
2. Introduceţi prin apăsare adaptorul flaconului în gâtul acestuia (aşa cum se poate vedea în figura 5 de mai jos). Adaptorul este furnizat pentru a putea umple seringa pentru administrare orală cu medicament din flacon. Puneţi la loc capacul flaconului.

|  |
| --- |
| figure5 |
| figura 5 |

1. Prin reconstituire pulberea formează o suspensie orală albă cu aromă de struguri. Scrieţi data de expirare a suspensiei orale reconstituite pe eticheta flaconului (data de expirare a suspensiei orale reconstituite este 30 de zile de la data reconstituirii). După această dată, orice cantitate de suspensie orală neutilizată trebuie aruncată sau returnată farmacistului.

Instrucţiuni pentru utilizare

1. Agitaţi bine flaconul închis cu suspensie orală minimum 10 secunde înainte de utilizare. Îndepărtaţi capacul (figura 6).

|  |
| --- |
| Figure6 |
| figura 6 |

1. În timp ce flaconul este asezat pe o suprafaţă plană cu gâtul în sus, introduceţi în adaptor vârful seringii pentru administrare orală (figura 7).

|  |
| --- |
| figure7 |
| figura 7 |

1. Răsturnaţi flaconul ţinând seringa pentru adminstrare orală fixată. Trageţi încet de pistonul seringii pentru administrare orală până la gradaţia care indică doza pe care trebuie să o luaţi (extragerea a 1 ml asigură o doză de 10 mg, extragerea a 2 ml asigură o doză de 20 mg). Pentru a măsura doza cu acurateţe, marginea superioară a pistonului trebuie să fie aliniată cu gradaţia corespunzătoare a seringii pentru adminstrare orală (figura 8).

|  |
| --- |
| figure8 |
| figura 8 |

1. Dacă se observă bule mari, împingeţi înapoi încet pistonul seringii. Astfel medicamentul va fi împins înapoi în flacon. Repetaţi pasul 3.
2. Întoarceţi flaconul înapoi cu gâtul în sus având seringa încă montată. Scoateţi seringa pentru administrare orală din flacon.
3. Introduceţi vârful seringii pentru administrare orală în gură. Îndreptaţi vârful seringii pentru administrare orală către interiorul obrazului. Apăsaţi ÎNCET pistonul seringii pentru administrare orală. Nu goliţi rapid seringa. Dacă medicamentul trebuie administrat unui copil, asiguraţi-vă că acesta este aşezat sau este ţinut drept înainte de a administra medicamentul (figura 9).

|  |
| --- |
| figure9 |
| figura 9 |

1. Puneţi la loc capacul flaconului lăsând adaptorul montat. Spălaţi seringa pentru administrare orală conform instrucţionilor de mai jos.

Spălarea şi păstrarea seringii:

1. Seringa trebuie spălată după fiecare spălare. Trageţi pistonul pentru a-l scoate din corpul seringii şi spălaţi ambele componente cu apă.
2. Uscaţi cele două componente. Împingeţi pistonul înapoi în corpul seringii. Păstraţi seringa într-un loc curat şi sigur împreună cu medicamentul.

După reconstituire, suspensia orală trebuie administrată utilizând numai seringa pentru administrare orală furnizată în fiecare cutie. Consultaţi prospectul pentru utilizator pentru instrucţiuni de utilizare mai detaliate.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Olanda

1. **NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/318/003

1. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 28 Octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri: 23 septembrie 2010

1. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

# A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

20 mg comprimate filmate, 0,8 mg/ml soluţie injectabilă şi 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală

Fareva Amboise

Zone Industrielle

29 route des Industries

37530 Pocé sur Cisse

Franţa

20 mg comprimate filmate şi 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1

Komárom 2900

Ungaria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

# B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

# C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD)menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi publicată pe portalul web european privind medicamentele*.*

# D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR–ul aprobat şi prezentat în Modulul 1.8.2. al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului)

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

# A. ETICHETAREA

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  **AMBALAJ SECUNDAR/CUTIE** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Revatio 20 mg comprimate filmate

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

Fiecare comprimat conţine sildenafil 20 mg (sub formă de citrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Conţine lactoză monohidrat

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

90 comprimate filmate

90 x 1 comprimate filmate

300 comprimate filmate

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A nu se păstra la temperaturi peste 30ºC. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Olanda

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Revatio 20 mg

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**  **AMBALAJ PRIMAR/BLISTER** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Revatio 20 mg comprimate

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Upjohn

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ALTE INFORMAŢII** |

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  **CUTIE FLACON** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Revatio 0,8 mg/ml soluţie injectabilă

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

Fiecare mililitru de soluţie conţine sildenafil 0,8 mg (sub formă de citrat). Fiecare flacon de 20 ml conţine 12,5 ml soluţie (sildenafil 10 mg, sub formă de citrat)

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Conţine glucoză şi apă pentru preparate injectabile

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

Soluţie injectabilă

1 flacon 10 mg/12,5 ml

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Olanda

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/05/318/002

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Revatio 0,8 mg/ml

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**  **ETICHETĂ FLACON** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Revatio 0,8 mg/ml soluţie injectabilă

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

Fiecare mililitru de soluţie conţine sildenafil 0,8 mg (sub formă de citrat). Fiecare flacon de 20 ml conţine 12,5 ml soluţie (sildenafil 10 mg, sub formă de citrat)

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Conţine glucoză şi apă pentru preparate injectabile

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

Soluţie injectabilă

1 flacon 10 mg/12,5 ml

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Olanda

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/05/318/002

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  **CUTIE** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Revatio 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

După reconstituire un flacon conține sildenafil 1,12 g (sub formă de citrat) cu un volum final al conținutului flaconului după reconstituire de 112 ml.

Fiecare mililitru de suspensie reconstituită conţine sildenafil 10 mg (sub formă de citrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Celelalte componente includ sorbitol (E420) și benzoat de sodiu (E211).

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

Pulbere pentru suspensie orală.

1 flacon

1 adaptor care se introduce în gâtul flaconui prin apăsare, 1 măsură dozatoare şi 1 seringă pentru administrare orală

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Agitaţi bine flaconul înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Instrucțiuni de reconstituire:

Loviți ușor flaconul pentru a dispersa pulberea și scoateți capacul.

Adăugați un **total** de 90 ml de apă (3 x 30 ml) **urmând cu strictețe prospectul**, asigurați-vă că flaconul este agitat viguros atât după adăugarea primilor 60 ml apă cât și după adăugarea restului de 30 ml apă. Scoateți capacul din nou, atașați prin apăsare adaptorul flaconului la nivelul gâtului flaconului. Notă: Expiră după 30 de zile de la reconstituire.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

Pulbere: A nu se păstra la temperaturi peste 30ºC. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

Suspensie orală: A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider la 2°C – 8°C. A nu se congela. Aruncaţi orice cantitate de suspensie rămasă după 30 de zile de la reconstituire.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Olanda

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/05/318/003

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Revatio 10 mg/ml

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**  **FLACON** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Revatio 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală

sildenafil

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

După reconstituire un flacon conţine sildenafil 1,12 g (sub formă de citrat) cu un volum final al conținutului flaconului după reconstituire de 112 ml.

Fiecare mililitru de suspensie reconstituită conţine sildenafil 10 mg (sub formă de citrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Celelalte componente includ sorbitol (E420) și benzoat de sodiu (E211)

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

Pulbere pentru suspensie orală.

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Agitaţi bine flaconul înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Instrucțiuni de reconstituire:

Loviți ușor flaconul pentru a dispersa pulberea și scoateți capacul.

Adăugați un **total** de 90 ml de apă (3 x 30 ml) **urmând cu strictețe prospectul**, asigurați-vă că flaconul este agitat viguros atât după adăugarea primilor 60 ml apă cât și după adăugarea restului de 30 ml apă. Scoateți capacul din nou, atașați prin apăsare adaptorul flaconului la nivelul gâtului flaconului. Notă: Expiră după 30 de zile de la reconstituire.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

Pulbere: A nu se păstra la temperaturi peste 30ºC. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

Suspensie orală: A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider la 2°C – 8°C. A nu se congela. Aruncaţi orice cantitate de suspensie rămasă după 30 de zile de la reconstituire.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ SAU LOGO DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Upjohn

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/05/318/003

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

# B. PROSPECT

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Revatio** **20 mg comprimate filmate**

sildenafil

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Revatio şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Revatio
3. Cum să luaţi Revatio
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Revatio
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. **Ce este Revatio şi pentru ce se utilizează**

Revatio conţine substanţa activă sildenafil ce aparţine unui grup de medicamente numite inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5).

Revatio scade tensiunea arterială în plămâni prin lărgirea vaselor de sânge din plămâni.

Revatio este utilizat pentru tratamentul adulţilor şi al copiilor şi adolescenţilor cu vârsta între 1 şi 17 ani cu tensiune arterială mare în vasele de sânge din plămâni (hipertensiune arterială pulmonară).

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Revatio**

**Nu luaţi Revatio**

* dacă sunteţi alergic la sildenafil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
* dacă dumneavoastră luaţi medicamente care conţin nitraţi sau donori de oxid nitric, cum ar fi nitritul de amil. Adeseori, aceste medicamente sunt utilizate pentru ameliorarea durerilor în piept (sau ,,angină pectorală”). Revatio poate determina o creştere importantă a efectelor acestor medicamente. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi oricare dintre aceste medicamente. Dacă nu sunteţi sigur întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.
* dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor) și a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor secundar cheagurilor de sânge). Inhibitorii de PDE5, cum este Revatio, s-au dovedit a mări efectul hipotensor al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau nu sunteți sigur de acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră.
* dacă dumneavoastră aţi avut recent un accident vascular cerebral, un infarct miocardic sau dacă aveţi o boală hepatică gravă sau tensiune arterială foarte mică (<90/50 mmHg).
* dacă dumneavoastră luaţi un medicament utilizat pentru tratamentul infecţiilor fungice precum ketoconazol sau itraconazol sau un medicament care conţine ritonavir (pentru tratamentul infecţiei cu HIV).
* dacă aţi avut vreodată pierderea vederii datorită unei probleme cu fluxul sanguin la nivelul nervului ochiului denumită neuropatie optică anterioară ischemică, non-arteritică (NAION).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Revatio, adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă:

* aveţi o boală determinată cel mai probabil de o blocare sau îngustare a venelor din plămâni decât de o blocare sau îngustare a unei artere.
* aveţi o afecţiune cardiacă severă.
* aveţi o disfuncţie a compartimentelor de pompare ale inimii.
* aveţi presiunea sângelui în vasele de sânge din plămâni crescută.
* aveţi tensiune arterială scăzută în repaus.
* pierdeţi o cantitate mare de fluide din organism (deshidratare) ce poate avea loc atunci când transpiraţi mult sau nu consumaţi destule lichide. Aceasta se poate întâmpla dacă resimţiţi o stare de rău însoţită de febră, vărsături sau diaree.
* aveţi o afecţiune oculară rară moştenită (*retinită pigmentară*).
* aveţi o anomalie a celulelor roşii ale sângelui (siclemie), cancer al celulelor sângelui (leucemie), cancer al măduvei osoase (mielom multiplu) sau orice boală sau deformare a penisului.
* aveţi în prezent un ulcer gastric, o tulburare de sângerare (cum ar fi hemofilia) sau probleme cu sângerările nazale.
* luaţi medicamente pentru disfuncţie erectilă.

Atunci când inhibitorii PDE5, inclusiv sildenafil, au fost utilizaţi pentru tratamentul disfuncţiei erectile (DE), următoarele reacţii adverse asupra vederii au fost raportate cu frecvenţă necunoscută: scădere parţială, bruscă, temporară sau permanentă sau pierdere a vederii la unul sau ambii ochi.

Dacă aveţi un episod de scădere bruscă sau pierdere a vederii, **nu mai luaţi Revatio şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră** (de asemenea vezi pct. 4).

După administrarea sildenafil au fost raportate la bărbaţi erecţii prelungite şi uneori dureroase. Dacă aveţi o erecţie care persistă mai mult de 4 ore, **opriţi administrarea Revatio şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră** (vezi pct. 4).

*Atenţionări speciale pentru pacienţii cu afecţiuni renale sau hepatice*

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi o afecţiune renală sau hepatică, deoarece poate fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.

**Copii**

Revatio nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 1 an.

**Revatio împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

* Medicamente care conţin nitraţi, sau donori de oxid nitric precum nitratul de amil. Aceste medicamente sunt deseori prescrise pentru ameliorarea anginei pectorale sau „durerilor în piept” (vezi pct. 2 Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Revatio)
* Spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă deja luați riociguat.
* Tratamente pentru hipertensiune pulmonară (de exemplu bosentan, iloprost)
* Medicamente ce conţin sunătoare (medicamente pe bază de plante), rifampicină (utilizată pentru tratarea infecţiilor deteminate de bacterii), carbamazepină, fenitoină şi fenobarbital (utilizate, printre altele, pentru tratamentul epilepsiei)
* Medicamente care subţiază sângele (de exemplu warfarina) deşi acestea nu au determinat apariţia niciunei reacţii adverse
* Medicamente care conţin eritromicină, claritromicină, telitromicină (acestea sunt antibiotice utilizate pentru tratamentul anumitor infecţii bacteriene), saquinavir (pentru tratamentul infecţiei cu HIV) sau nefazodonă (pentru tratamentul depresiei)
* Medicamente blocante alfa-adrenergice (exemplu doxazosin), utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al afecţiunilor prostatei deoarece asocierea acestor două medicamente poate determina apariţia simptomelor de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu: ameţeală, stare de confuzie).
* Medicamente care conțin sacubitril/valsartan, utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace.

**Revatio împreună cu alimente şi băuturi**

Nu trebuie să consumaţi suc de grapefruit dacă urmaţi tratament cu Revatio.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Revatio nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Revatio nu trebuie administrat femeilor aflate la vârsta fertilă decât dacă acestea utilizează măsuri de contracepţie eficace.

Revatio ajunge în laptele dumneavoastră matern în concentrații foarte scăzute şi nu este de așteptat să dăuneze sugarului.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Revatio poate determina apariţia ameţelilor şi poate afecta vederea. Trebuie să ştiţi cum reacţionaţi la folosirea acestui medicament înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Revatio conţine lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Revatio conține sodiu**

Revatio 20 mg comprimate conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

1. **Cum să luaţi Revatio**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

La adulţi, doza recomandată este de 20 mg de trei ori pe zi (luată la intervale de 6-8 ore), cu sau fără alimente.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Pentru copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani, doza recomandată este de 10 mg de trei ori pe zi pentru copii şi adolescenţi cu greutate ≤ 20 kg sau de 20 mg de trei ori pe zi la copii şi adolescenţi cu greutate > 20 kg, luate cu sau fără alimente. Doze mai mari nu trebuie utilizate la copii şi adolescenţi. Acest medicament trebuie utilizat doar în cazul în care doza recomandată este de 20 mg de trei ori pe zi. Pentru pacienții cu greutatea ≤ 20 kg și pentru pacienții tineri care nu pot înghiți comprimate, pot fi mai potrivite pentru administrare alte forme farmaceutice.

**Dacă luaţi mai mult decât trebuie din Revatio**

Nu trebuie să luaţi mai mult medicament decât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă aţi luat mai mult medicament decât vi s-a recomandat, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Când luaţi mai mult Revatio decât trebuie, creşte riscul apariţiei reacţiilor adverse cunoscute.

**Dacă uitaţi să luaţi Revatio**

Dacă aţi uitat să luaţi Revatio, luaţi o doză imediat ce v-aţi amintit, apoi continuaţi să luaţi comprimatele dumneavoastră la orele obişnuite. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să luaţi Revatio**

Întreruperea bruscă a tratamentului dumneavoastră cu Revatio poate determina agravarea simptomelor dumneavoastră. Nu încetaţi să luaţi Revatio decât dacă medicul dumneavoastră vă spune aceasta. Medicul dumneavoastră vă poate spune să reduceţi doza timp de câteva zile înainte de a întrerupe definitiv tratamentul.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

1. **Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, Revatio poate avea reacţii adverse cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestaţi oricare din următoarele reacţii adverse, trebuie să nu mai luaţi Revatio şi să vă adresaţi imediat unui medic (de asemenea vezi pct. 2):

* dacă resimţiţi scăderea sau pierderea bruscă a vederii (frecvenţă necunoscută)
* dacă aveţi o erecţie, care persistă mai mult de 4 ore. Erecţii prelungite şi uneori dureroase au fost raportate la bărbaţi după ce au luat sildenafil (frecvenţă necunoscută).

Adulţi

Reacţiile adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) au fost: durere de cap, înroşirea feţei, indigestie, diaree şi durere la nivelul mâinilor şi picioarelor.

Reacţii adverse, raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) au inclus: infecţii sub piele, simptome asemănătoare gripei, inflamaţia sinusurilor, număr scăzut de globule roşii (anemie), retenţie de lichide, dificultăţi de adormire, anxietate, migrenă, tremurături, senzaţie de înţepături, senzaţie de arsură, scăderea sensibilităţii la atingere, hemoragii în spatele ochilor, efecte asupra vederii, vedere înceţoşată şi sensibilitate crescută la lumină, efecte asupra vederii colorate, iritaţie oculară, congestionarea ochilor/înroşirea ochilor, vertij, bronşită, sângerări nazale, secreţie nazală abundentă, tuse, senzaţie de nas înfundat, inflamaţia stomacului, gastroenterită, arsuri la stomac, hemoroizi, distensie a abdomenului, senzaţie de gură uscată, căderea părului, înroşirea pielii, transpiraţii nocturne, dureri musculare, durere de spate şi creşterea temperaturii corpului,

Reacţii adverse, raportate mai puţin frecvent (pot afecta 1 din 100 persoane) au inclus: reducerea acuităţii vizuale, vedere dublă, senzaţie anormală în ochi, sângerare la nivelul penisului, prezenţa de sânge în spermă şi/sau urină şi mărirea sânilor la bărbaţi.

De asemenea, au fost raportate cu o frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile) erupţii trecătoare pe piele, scăderea sau pierderea bruscă a auzului şi tensiune arterială mică.

Copii şi adolescenţi

Următoarele evenimente adverse grave au fost raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane): pneumonie, insuficienţă cardiacă, insuficienţă cardiacă dreaptă, şoc de natură cardiacă, tensiune arterială mare în plămâni, durere în piept, leşin, infecţie respiratorie, bronşită, infecţie virală în stomac şi intestine, infecţii ale căilor urinare şi carii dentare.

Următoarele evenimente adverse grave considerate ca fiind legate de tratament au fost raportate mai puţin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane): reacţii alergice (cum sunt erupţii trecătoare pe piele, umflarea feţei, a buzelor şi a limbii, respiraţie şuierătoare, dificultăţi de respiraţie sau înghiţire), convulsii, bătăi neregulate ale inimii, dificultăţi de auz, scurtare a respiraţiei, inflamarea tractului digestiv, respiraţie şuierătoare datorită blocării căilor respiratorii.

Reacţii adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) au fost: dureri de cap, vărsături, infecţii ale gâtului, febră, diaree, gripă şi sângerări nazale.

Reacţii adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) au fost greaţă, erecţii prelungite, pneumonie şi secreţie nazală abundentă.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Revatio**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Comprimate

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Revatio**

* Substanţa activă este sildenafil. Fiecare comprimat conţine sildenafil 20 mg (sub formă de citrat).
* Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, hidrogenofosfat de calciu (anhidru), croscameloză sodică (vezi secțiunea 2 “Revatio conține sodiu”), stearat de magneziu.

Filmul comprimatului: hipromeloză, dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat (vezi secțiunea 2 “Revatio conține lactoză”), triacetat de glicerol.

**Cum arată Revatio şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele filmate Revatio sunt de culoare albă şi de formă rotundă. Comprimatele sunt marcate cu ,,VLE” pe una dintre feţe şi cu ,,RVT 20” pe cealaltă. Comprimatele sunt ambalate în cutii cu blistere conţinând 90 comprimate, 90 x 1 comprimate în blistere unidoză perforate şi în cutii cu blistere conţinând 300 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi producătorul:**

Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă:

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

Producătorul:

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

sau

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

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului : <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare şi tratamente.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Revatio 0,8 mg/ml soluţie injectabilă**

sildenafil

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Revatio şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte de a vi se administra Revatio
3. Cum vi se va administra Revatio
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Revatio
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. **Ce este Revatio şi pentru ce se utilizează**

Revatio conţine substanţa activă sildenafil ce aparţine unui grup de medicamente numite inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5).

Revatio scade tensiunea arterială în plămâni prin lărgirea vaselor de sânge din plămâni.

Revatio este utilizat pentru tratamentul adulţilor cu tensiune arterială mare în vasele de sânge din plămâni (hipertensiune arterială pulmonară).

Revatio soluţie injectabilă este o formulare alternativă a Revatio pentru pacienţii care temporar nu îşi pot lua comprimatele de Revatio.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte de a vi se administra Revatio**

**Nu trebuie să vi se administreze Revatio**

* dacă sunteţi alergic la sildenafil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
* dacă dumneavoastră luaţi medicamente care conţin nitraţi sau donori de oxid nitric, cum ar fi nitritul de amil. Adeseori, aceste medicamente sunt utilizate pentru ameliorarea durerilor în piept (sau ,,angină pectorală”). Revatio poate determina o creştere importantă a efectelor acestor medicamente. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi oricare dintre aceste medicamente. Dacă nu sunteţi sigur întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.
* dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor) și a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor secundar cheagurilor de sânge). Inhibitorii de PDE5, cum este Revatio, s-au dovedit a mări efectul hipotensor al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau nu sunteți sigur de acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră.
* dacă dumneavoastră aţi avut recent un accident vascular cerebral, un infarct miocardic sau dacă aveţi o boală hepatică gravă sau tensiune arterială foarte mică (<90/50 mmHg).
* dacă dumneavoastră luaţi un medicament utilizat pentru tratamentul infecţiilor fungice precum ketoconazol sau itraconazol sau un medicament care conţine ritonavir (pentru tratamentul infecţiei cu HIV).
* dacă aţi avut vreodată pierderea vederii datorită unei probleme cu fluxul sanguin la nivelul nervului ochiului denumită neuropatie optică anterioară ischemică, non-arteritică (NAION).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să utilizaţi Revatio, adresaţi-vămedicului dumneavoastră dacă:

* aveţi o boală determinată cel mai probabil de o blocare sau îngustare a venelor din plămâni decât de o blocare sau îngustare a unei artere.
* aveţi o afecţiune cardiacă severă.
* aveţi o disfuncţie a compartimentelor de pompare ale inimii.
* aveţi presiunea sângelui în vasele de sânge din plămâni crescută.
* aveţi tensiune arterială scăzută în repaus.
* pierdeţi o cantitate mare de fluide din organism (deshidratare) ce poate avea loc atunci când transpiraţi mult sau nu consumaţi destule lichide. Aceasta se poate întâmpla dacă resimţiţi o stare de rău însoţită de febră, vărsături sau diaree.
* aveţi o afecţiune oculară rară moştenită (*retinită pigmentară*).
* aveţi o anomalie a celulelor roşii ale sângelui (siclemie), cancer al celulelor sângelui (leucemie), cancer al măduvei osoase (mielom multiplu) sau orice boală sau deformare a penisului.
* aveţi în prezent un ulcer gastric, o tulburare de sângerare (cum ar fi hemofilia) sau probleme cu sângerările nazale.
* luaţi medicamente pentru disfuncţie erectilă.

Atunci când inhibitorii PDE5, inclusiv sildenafil, au fost utilizaţi pentru tratamentul disfuncţiei erectile (DE), următoarele reacţii adverse asupra vederii au fost raportate cu frecvenţă necunoscută: scădere parţială, bruscă, temporară sau permanentă sau pierdere a vederii la unul sau ambii ochi.

Dacă aveţi un episod de scădere bruscă sau pierdere a vederii, **nu mai luaţi Revatio şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră** (de asemenea vezi pct. 4).

După administrarea sildenafil au fost raportate la bărbaţi erecţii prelungite şi uneori dureroase. Dacă aveţi o erecţie care persistă mai mult de 4 ore, **opriţi administrarea Revatio şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră** (vezi pct. 4).

*Atenţionări speciale pentru pacienţii cu afecţiuni renale sau hepatice*

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi o afecţiune renală sau hepatică, deoarece poate fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.

**Copii şi adolescenţi**

Revatio nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

**Revatio împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

* Medicamente care conţin nitraţi, sau donori de oxid nitric precum nitratul de amil. Aceste medicamente sunt deseori prescrise pentru ameliorarea anginei pectorale sau „durerilor în piept” (vezi pct. 2 Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Revatio)
* Spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă deja luați riociguat.
* Tratamente pentru hipertensiune pulmonară (de exemplu bosentan, iloprost)
* Medicamente ce conţin sunătoare (medicamente pe bază de plante), rifampicină (utilizată pentru tratarea infecţiilor determinate de bacterii), carbamazepină, fenitoină şi fenobarbital (utilizate, printre altele, pentru tratamentul epilepsiei)
* Medicamente care subţiază sângele (de exemplu warfarina) deşi acestea nu au determinat apariţia niciunei reacţii adverse.
* Medicamente care conţin eritromicină, claritromicină, telitromicină (acestea sunt antibiotice utilizate pentru tratamentul anumitor infecţii bacteriene), saquinavir (pentru tratamentul infecţiei cu HIV) sau nefazodonă (pentru tratamentul depresiei)
* Medicamente blocante alfa-adrenergice (exemplu doxazosin), utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al afecţiunilor prostatei deoarece asocierea acestor două medicamente poate determina apariţia simptomelor de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu ameţeală, stare de confuzie).
* Medicamente care conțin sacubitril/valsartan, utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace.

**Revatio împreună cu alimente şi băuturi**

Nu trebuie să consumaţi suc de grapefruit dacă urmaţi tratament cu Revatio.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului înainte de a vi se administra acest medicament. Revatio nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Revatio nu trebuie administrat femeilor aflate la vârsta fertilă decât dacă acestea utilizează măsuri de contracepţie eficace.

Revatio ajunge în laptele dumneavoastră matern în concentrații foarte scăzute şi nu este de așteptat să dăuneze sugarului.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Revatio poate determina apariţia ameţelilor şi poate afecta vederea. Trebuie să ştiţi cum reacţionaţi la folosirea acestui medicament înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**3. Cum vi se va administra Revatio**

Revatio se administrează sub formă de injecţie intravenoasă şi vă va fi întotdeauna administrată de către un medic sau o asistentă medicală. Medicul dumneavostră va determina durata tratamentului dumneavoastră şi cantitatea din Revatio soluţie injectabilă care vi se va administra zilnic şi va monitoriza răspunsul şi starea dumneavoastră de sănătate. Doza uzuală este de 10 mg (corespunzător la 12,5 ml) de trei ori pe zi.

O injectare intravenoasă cu Revatio vi se va administra în locul comprimatelor dumneavostră de Revatio.

**Dacă vi se administrează mai mult decât trebuie din Revatio**

Dacă sunteţi îngrijorat că vi s-a administrat prea mult Revatio, spuneţi imediat medicului dumneavostră sau asistentei medicale. Când luaţi mai mult Revatio decât trebuie, creşte riscul apariţiei reacţiilor adverse cunoscute.

**Dacă săriţi o doză de Revatio**

Deoarece medicamentul vă este administrat sub supraveghere medicală atentă, este puţin probabil ca o doză să fie uitată. Cu toate acestea, spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă credeţi că o doză a fost uitată.

Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Revatio**

Întreruperea bruscă a tratamentului dumneavoastră cu Revatio poate determina agravarea simptomelor dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza timp de câteva zile înainte de a întrerupe definitiv tratamentul.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, Revatio poate avea reacţii adverse cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestaţi oricare din următoarele reacţii adverse, trebuie să nu mai luaţi Revatio şi să vă adresaţi imediat unui medic (de asemenea vezi pct. 2):

* dacă resimţiţi scăderea sau pierderea bruscă a vederii (frecvenţă necunoscută)
* dacă aveţi o erecţie, care persistă mai mult de 4 ore. Erecţii prelungite şi uneori dureroase au fost raportate la bărbaţi după ce au luat sildenafil (frecvenţă necunoscută).

Adulţi

Reacţiile adverse raportate într-un studiu clinic cu Revatio intravenos au fost similare cu cele raportate în studiile clinice cu Revatio comprimate. În studiile clinice, reacţiile adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) au fost: înroşirea tecătoare a feţei şi gâtului, durere de cap, tensiune arterială mică şi greaţă.

În studiile clinice reacţiile adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară au fost înroşirea tecătoare a feţei şi gâtului şi greaţa.

În studiile clinice cu Revatio comprimate, reacţiile adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) au fost: durere de cap, înroşirea feţei, indigestie, diaree şi durere la nivelul mâinilor şi picioarelor.

Reacţii adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) au inclus: infecţii sub piele, simptome asemănătoare gripei, inflamaţia sinusurilor, număr scăzut de globule roşii (anemie), retenţie de lichide, dificultăţi de adormire, anxietate, migrenă, tremurături, senzaţie de înţepături, senzaţie de arsură, scăderea sensibilităţii la atingere, hemoragii în spatele ochilor, efecte asupra vederii, vedere înceţoşată şi sensibilitate crescută la lumină, efecte asupra vederii colorate, iritaţie oculară, congestionarea ochilor/înroşirea ochilor, vertij, bronşită, sângerări nazale, secreţie nazală abundentă, tuse, senzaţie de nas înfundat, inflamaţia stomacului, gastroenterită, arsuri la stomac, hemoroizi, distensie a abdomenului, senzaţie de gură uscată, căderea părului, înroşirea pielii, transpiraţii nocturne, dureri musculare, durere de spate şi creşterea temperaturii corpului.

Reacţii adverse raportate mai puţin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane) au inclus: reducerea acuităţii vizuale, vedere dublă, senzaţie anormală în ochi, sângerare la nivelul penisului, prezenţa de sânge în spermă şi/sau urină şi mărirea sânilor la bărbaţi.

De asemenea, au fost raportate cu o frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile) erupţii trecătoare pe piele, scăderea sau pierderea bruscă a auzului şi tensiune arterială mică.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Revatio**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta şi cutia flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Revatio nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Revatio**

Substanţa activă este sildenafil. Fiecare mililitru soluţie conţine 0,8 mg sildenafil (sub formă de citrat). Fiecare flacon de 20 ml conţine 10 mg sildenafil (sub formă de citrat)

Celelalte componente sunt glucoză şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Revatio şi conţinutul ambalajului**

Fiecare ambalaj de Revatio soluţie injectabilă conţine un flacon de 20 ml de sticlă incoloră, închis cu un dop de cauciuc clorobutilic şi capac de aluminiu.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi producătorul**

Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului : <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare şi tratamente.

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Revatio** **10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală**

sildenafil

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Revatio şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Revatio
3. Cum să luaţi Revatio
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Revatio
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. **Ce este Revatio şi pentru ce se utilizează**

Revatio conţine substanţa activă sildenafil ce aparţine unui grup de medicamente numite inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5). Revatio scade tensiunea arterială în plămâni prin lărgirea vaselor de sânge din plămâni.

Revatio este utilizat pentru tratamentul adulţilor şi al copiilor şi adolescenţilor cu vârsta între 1 şi 17 ani cu tensiune arterială mare în vasele de sânge din plămâni (hipertensiune arterială pulmonară).

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Revatio**

**Nu luaţi Revatio**

* dacă sunteţi alergic la sildenafil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
* dacă dumneavoastră luaţi medicamente care conţin nitraţi sau donori de oxid nitric, cum ar fi nitritul de amil. Adeseori, aceste medicamente sunt utilizate pentru ameliorarea durerilor în piept (sau ,, angină pectorală”). Revatio poate determina o creştere importantă a efectelor acestor medicamente. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi oricare dintre aceste medicamente. Dacă nu sunteţi sigur întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.
* dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor) și a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor secundar cheagurilor de sânge). Inhibitorii de PDE5, cum este Revatio, s-au dovedit a mări efectul hipotensor al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau nu sunteți sigur de acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră.
* dacă dumneavoastră aţi avut recent un accident vascular cerebral, un infarct miocardic sau dacă aveţi o boală hepatică gravă sau tensiune arterială foarte mică (<90/50 mmHg).
* dacă dumneavoastră luaţi un medicament utilizat pentru tratamentul infecţiilor fungice precum ketoconazol sau itraconazol sau un medicament care conţine ritonavir (pentru tratamentul infecţiei cu HIV).
* dacă aţi avut vreodată pierderea vederii datorită unei probleme cu fluxul sanguin la nivelul nervului ochiului denumită neuropatie optică anterioară ischemică, non-arteritică (NAION).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Revatio, adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă:

* aveţi o boală determinată cel mai probabil de o blocare sau îngustare a venelor din plămâni decât de o blocare sau îngustare a unei artere.
* aveţi o afecţiune cardiacă severă.
* aveţi o disfuncţie a compartimentelor de pompare ale inimii.
* aveţi presiunea sângelui în vasele de sânge din plămâni crescută.
* aveţi tensiune arterială scăzută în repaus.
* pierdeţi o cantitate mare de fluide din organism (deshidratare) ce poate avea loc atunci când transpiraţi mult sau nu consumaţi destule lichide. Aceasta se poate întâmpla dacă resimţiţi o stare de rău însoţită de febră, vărsături sau diaree.
* aveţi o afecţiune oculară rară moştenită (*retinită pigmentară)*.
* aveţi o anomalie a celulelor roşii ale sângelui (siclemie), cancer al celulelor sângelui (leucemie), cancer al măduvei osoase (mielom multiplu) sau orice boală sau deformare a penisului.
* aveţi în prezent un ulcer gastric, o tulburare de sângerare (cum ar fi hemofilia) sau probleme cu sângerările nazale.
* luaţi medicamente pentru disfuncţie erectilă.

Atunci când inhibitorii PDE5, inclusiv sildenafil, au fost utilizaţi pentru tratamentul disfuncţiei erectile (DE), următoarele reacţii adverse asupra vederii au fost raportate cu frecvenţă necunoscută: scădere parţială, bruscă, temporară sau permanentă sau pierdere a vederii la unul sau ambii ochi.

Dacă aveţi un episod de scădere bruscă sau pierdere a vederii, **nu mai luaţi Revatio şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră** (de asemenea vezi pct. 4).

După administrarea sildenafil au fost raportate la bărbaţi erecţii prelungite şi uneori dureroase. Dacă aveţi o erecţie care persistă mai mult de 4 ore, **opriţi administrarea Revatio şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră** (vezi pct. 4).

*Atenţionări speciale pentru pacienţii cu afecţiuni renale sau hepatice*

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi o afecţiune renală sau hepatică, deoarece poate fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.

**Copii**

Revatio nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 1 an.

**Revatio împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

* medicamente care conţin nitraţi, sau donori de oxid nitric precum nitratul de amil. Aceste medicamente sunt deseori prescrise pentru ameliorarea anginei pectorale sau „durerilor în piept” (vezi pct. 2 Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Revatio)
* spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă deja luați riociguat.
* tratamente pentru hipertensiune pulmonară (de exemplu bosentan, iloprost)
* medicamente ce conţin sunătoare (medicamente pe bază de plante), rifampicină (utilizată pentru tratarea infecţiilor determinate de bacterii), carbamazepină, fenitoină şi fenobarbital (utilizate, printre altele, pentru tratamentul epilepsiei)
* medicamente care subţiază sângele (de exemplu warfarina) deşi acestea nu au determinat apariţia niciunei reacţii adverse
* medicamente care conţin eritromicină, claritromicină, telitromicină (acestea sunt antibiotice utilizate pentru tratamentul anumitor infecţii bacteriene), saquinavir (pentru tratamentul infecţiei cu HIV) sau nefazodonă (pentru tratamentul depresiei)
* medicamente blocante alfa-adrenergice (exemplu doxazosin), utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al afecţiunilor prostatei deoarece asocierea acestor două medicamente poate determina apariţia simptomelor de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu ameţeală, stare de confuzie).
* medicamente care conțin sacubitril/valsartan, utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace.

**Revatio împreună cu alimente şi băuturi**

Nu trebuie să consumaţi suc de grapefruit dacă urmaţi tratament cu Revatio.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Revatio nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Revatio nu trebuie administrat femeilor aflate la vârsta fertilă decât dacă acestea utilizează măsuri de contracepţie eficace.

Revatio ajunge în laptele dumneavoastră matern în concentrații foarte scăzute şi nu este de așteptat să dăuneze sugarului.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Revatio poate determina apariţia ameţelilor şi poate afecta vederea. Trebuie să ştiţi cum reacţionaţi la folosirea acestui medicament înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Revatio conţine sorbitol.**

Revatio 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală conține 250 mg sorbitol per ml de suspensie orală reconstituită.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că dumneavostră (sau copilul dumneavoastră) aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o boală genetică rară în care o persoană nu poate metaboliza fructoza, cereți sfatul medicului, înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să luați acest produs medicinal.

**Revatio conține sare benzoat**

Revatio 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală conține 1 mg benzoat de sodiu per ml de suspensie orală reconstituită. Sărurile benzoat pot crește nivelurile unei substanțe numită bilirubină. Nivelurile crescute de bilirubină pot duce la apariția icterului (îngălbenirea pielii și a ochilor) și de asemenea pot duce la apariția de leziuni cerebrale (encefalopatie) la nou-născuți (până la vârsta de 4 săptămâni).

**Revatio conține sodiu**

Revatio 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml de soluție orală reconstituită, adică practic „nu conține sodiu”.

1. **Cum să luaţi Revatio**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

La adulţi, doza recomandată este de 20 mg de trei ori pe zi (luată la intervale de 6-8 ore), cu sau fără alimente.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Pentru copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani, doza recomandată este de 10 mg (1 ml de suspensie orală reconstituită) de trei ori pe zi pentru copii şi adolescenţi cu greutate ≤ 20 kg sau de 20 mg (2 ml de suspensie reconstituită) de trei ori pe zi la copii şi adolescenţi cu greutate > 20 kg, luate cu sau fără alimente. Doze mai mari nu trebuie utilizate la copii şi adolescenţi.

Înainte de utilizare suspensia trebuie agitată bine minim 10 secunde.

**Instrucţiuni pentru reconstuirea suspensiei orale**

Se recomandă ca reconstituirea (prepararea) suspensiei orale să fie facută de către farmacist înainte de eliberarea medicamentul.

Dacă se reconstituie, suspensia orală este în formă lichidă. Dacă pulberea nu este reconstituită, trebuie să reconstituiţi suspensia orală urmând instrucţiunile de mai jos.

**Notă**: Un volum total de 90 ml (3 x 30 ml) de apă trebuie utilizată pentru reconstituirea conţinutului flaconului, indiferent de doza pe care o luaţi.

1. Scuturaţi flaconul pentru a dizlocui pulberea.
2. Îndepărtaţi capacul.
3. Măsuraţi 30 ml de apă prin umplerea măsurii dozatoare (incluse în cutie) până la nivelul liniei marcate iar apoi turnaţi apa în flacon. Utilizând măsura dozatoare, măsuraţi încă 30 ml de apă şi turnaţi-o în flacon (figura 1).

|  |
| --- |
| figure1 |
| figura 1 |

1. Puneţi capacul la loc şi agitaţi bine flaconul minimum 30 de secunde (figura 2).

|  |
| --- |
| figure2 |
| figura 2 |

1. Îndepărtaţi capacul.
2. Utilizând măsura dozatoare, măsuraţi încă 30 ml de apă şi adăugaţi-o în flacon. Întotdeauna trebuie să adăugaţi 90 ml de apă în total (3 x 30 ml), indiferent de doza pe care o luaţi.

|  |
| --- |
| figure3 |
| figura 3 |

1. Puneţi capacul la loc şi agitaţi bine flaconul minimum 30 de secunde (figura 4).

|  |
| --- |
| figure4 |
| figura 4 |

1. Îndepărtaţi capacul.
2. Introduceţi prin apăsare adaptorul flaconului în gâtul acestuia (aşa cum se poate vedea în figura 5 de mai jos). Adaptorul este furnizat pentru a putea umple seringa pentru administrare orală cu medicament din flacon. Puneţi la loc capacul flaconului.

|  |
| --- |
| figure5 |
| figura 5 |

1. Scrieţi data de expirare a suspensiei orale reconstituite pe eticheta flaconului (data de expirare a suspensiei orale reconstituite este 30 de zile de la data reconstituirii). După această dată, orice cantitate de suspensie orală neutilizată trebuie aruncată sau returnată farmacistului.

**Instrucţiuni pentru utilizare**

Farmacistul trebuie să vă sfătuiască în privinţa modului de măsurare a medicamentului utilizând seringa pentru administrare orală inclusă în cutie. După reconstituire, suspensia orală trebuie administrată utilizând numai seringa pentru administrare orală furnizată în fiecare cutie. Consultaţi instrucţiunile de mai jos înainte de a utilize suspensia orală.

1. Agitaţi bine flaconul închis cu suspensie orală minimum 10 secunde înainte de utilizare. Îndepărtaţi capacul (figura 6).

|  |
| --- |
| Figure6 |
| figura 6 |

1. În timp ce flaconul este asezat pe o suprafaţă plană cu gâtul în sus, introduceţi în adaptor vârful seringii pentru administrare orală (figura 7).

|  |
| --- |
| figure7 |
| figura 7 |

1. Răsturnaţi flaconul ţinând seringa pentru adminstrare orală fixată. Trageţi încet de pistonul seringii pentru administrare orală până la gradaţia care indică doza pe care trebuie să o luaţi (extragerea a 1 ml asigură o doză de 10 mg, extragerea a 2 ml asigură o doză de 20 mg). Pentru a măsura doza cu acurateţe, marginea superioară a pistonului trebuie să fie aliniată cu gradaţia corespunzătoare a seringii pentru administrare orală (figura 8).

|  |
| --- |
| figure8 |
| figura 8 |

1. Dacă se observă bule mari, împingeţi înapoi încet pistonul seringii. Astfel medicamentul va fi împins înapoi în flacon. Repetaţi pasul 3.
2. Întoarceţi flaconul înapoi cu gâtul în sus având seringa încă montată. Scoateţi seringa pentru administrare orală din flacon.
3. Introduceţi vârful seringii pentru administrare orală în gură. Îndreptaţi vârful seringii pentru administrare orală către interiorul obrazului. Apăsaţi ÎNCET pistonul seringii pentru administrare orală. Nu goliţi rapid seringa. Dacă medicamentul trebuie administrat unui copil, asiguraţi-vă că acesta este aşezat sau este ţinut drept înainte de a administra medicamentul. (figura 9)

|  |
| --- |
| figure9 |
| figura 9 |

1. Puneţi la loc capacul flaconului lăsând adaptorul montat. Spălaţi seringa pentru administrare orală conform instrucţionilor de mai jos.

Spălarea şi păstrarea seringii:

1. Seringa trebuie spălată după fiecare spălare. Trageţi pistonul pentru a-l scoate din corpul seringii şi spălaţi ambele componente cu apă.

2. Uscaţi cele două componente. Împingeţi pistonul înapoi în corpul seringii. Păstraţi seringa într-un loc curat şi sigur împreună cu medicamentul.

**Dacă luaţi mai mult decât trebuie din Revatio**

Nu trebuie să luaţi mai mult medicament decât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă aţi luat mai mult medicament decât vi s-a recomandat, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Când luaţi mai mult Revatio decât trebuie, creşte riscul apariţiei reacţiilor adverse cunoscute.

**Dacă uitaţi să luaţi Revatio**

Dacă aţi uitat să luaţi Revatio, luaţi o doză imediat ce v-aţi amintit, apoi continuaţi să luaţi comprimatele dumneavoastră la orele obişnuite. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să luaţi Revatio**

Întreruperea bruscă a tratamentului dumneavoastră cu Revatio poate determina agravarea simptomelor dumneavoastră. Nu încetaţi să luaţi Revatio decât dacă medicul dumneavoastră vă spune aceasta. Medicul dumneavoastră vă poate spune să reduceţi doza timp de câteva zile înainte de a întrerupe definitiv tratamentul.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

1. **Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate avea reacţii adverse cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestaţi oricare din următoarele reacţii adverse, trebuie să nu mai luaţi Revatio şi să vă adresaţi imediat unui medic (de asemenea vezi pct. 2):

* dacă resimţiţi scăderea sau pierderea bruscă a vederii (frecvenţă necunoscută)
* dacă aveţi o erecţie, care persistă mai mult de 4 ore. Erecţii prelungite şi uneori dureroase au fost raportate la bărbaţi după ce au luat sildenafil (frecvenţă necunoscută).

Adulţi

Reacţiile adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) au fost: durere de cap, înroşirea feţei, indigestie, diaree şi durere la nivelul mâinilor şi picioarelor.

Reacţii adverse, raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) au inclus: infecţii sub piele, simptome asemănătoare gripei, inflamaţia sinusurilor, număr scăzut de globule roşii (anemie), retenţie de lichide, dificultăţi de adormire, anxietate, migrenă, tremurături, senzaţie de înţepături, senzaţie de arsură, scăderea sensibilităţii la atingere, hemoragii în spatele ochilor, efecte asupra vederii, vedere înceţoşată şi sensibilitate crescută la lumină, efecte asupra vederii colorate, iritaţie oculară, congestionarea ochilor/înroşirea ochilor, vertij, bronşită, sângerări nazale, secreţie nazală abundentă, tuse, senzaţie de nas înfundat, inflamaţia stomacului, gastroenterită, arsuri la stomac, hemoroizi, distensie a abdomenului, senzaţie de gură uscată, căderea părului, înroşirea pielii, transpiraţii nocturne, dureri musculare, durere de spate şi creşterea temperaturii corpului,

Reacţii adverse, raportate mai puţin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane) au inclus: reducerea acuităţii vizuale, vedere dublă, senzaţie anormală în ochi, sângerare la nivelul penisului, prezenţa de sânge în spermă şi/sau urină şi mărirea sânilor la bărbaţi.

De asemenea, au fost raportate cu o frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile) erupţii trecătoare pe piele, scăderea sau pierderea bruscă a auzului şi tensiune arterială mică.

Copii şi adolescenţi

Următoarele evenimente adverse grave au fost raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane): pneumonie, insuficienţă cardiacă, insuficienţă cardiacă dreaptă, şoc de natură cardiacă, tensiune arterială mare în plămâni, durere în piept, leşin, infecţie respiratorie, bronşită, infecţie virală în stomac şi intestine, infecţii ale căilor urinare şi carii dentare.

Următoarele evenimente adverse grave considerate ca fiind legate de tratament au fost raportate mai puţin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane): reacţii alergice (cum sunt erupţii trecătoare pe piele, umflarea feţei, a buzelor şi a limbii, respiraţie şuierătoare, dificultăţi de respiraţie sau înghiţire), convulsii, bătăi neregulate ale inimii, dificultăţi de auz, scurtare a respiraţiei, inflamarea tractului digestiv, respiraţie şuierătoare datorită blocării căilor respiratorii.

Reacţii adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) au fost: dureri de cap, vărsături, infecţii ale gâtului, febră, diaree, gripă şi sângerări nazale.

Reacţii adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) au fost greaţă, erecţii prelungite, pneumonie şi secreţie nazală abundentă.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Revatio**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pulbere

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Suspensie orală reconstituită

A nu se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider la temperaturi între 2° şi 8°C. A nu se congela. Aruncaţi orice cantitate de suspensie rămasă după 30 de zile de la reconstituire.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Revatio**

* Substanţa activă este sildenafil (sub formă de sildenafil citrat).

După reconstituire, fiecare mililitru de suspensie orală conţine sildenafil 10 mg (sub formă de citrat). Un flacon de suspensie orală reconstituită (112 ml) conţine 1,12 g de sildenafil (sub formă de citrat).

* Celelalte componente sunt: Pulbere pentru suspensie orală: sorbitol (E420) (vezi secțiunea 2 “Revatio conține sorbitol”), acid citric anhidru, sucraloză ,citrat de sodiu (E331) (vezi secțiunea 2 “Revatio conține sodiu”), gumă xantan, dioxid de titan (E171), benzoat de sodiu (E211) (vezi secțiunea 2 “Revatio conține benzoate de sodiu” și “Revatio conține sodiu”)), dioxid de siliciu coloidal anhidru; Aromă de struguri: maltodextrină, concentrat de suc de struguri, gumă acacia, concentrat de suc de ananas, acid citric anhidru, aromă naturală

**Cum arată Revatio şi conţinutul ambalajului**

Revatio este furnizat sub formă de pulbere pentru suspensie orală, albă până la aproape albă, care prin reconstituire cu apă formează o suspensie orală albă cu aromă de struguri.

Un flacon din sticlă brună de 125 ml (cu un capac înşurubabil de polipropilenă) conţine 32,27 g de pulbere pentru suspensie orală.

După reconstituire flaconul conţine 112 ml de suspensie orală, din care 90 ml sunt destinaţi dozării şi administrării.

Mărime de ambalaj: 1 flacon

Fiecare cutie conţine de asemenea o măsură dozatoare (gradată pentru a indica 30 ml), o seringă pentru administrare orală (3 ml) cu piston din PEÎD şi un adaptor din PEJD care se introduce în flacon prin apăsare.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi producătorul:**

Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă:

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

Producătorul:

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

sau

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

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului : <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare şi tratamente.