

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Revatio 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg sildenafilu (vo forme citrátu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje tiež 0,7 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety označené nápisom “VLE“ na jednej strane a “RVT 20“ na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Liečba dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou, klasifikovanou ako funkčný stupeň II a III podľa WHO, za účelom zlepšenia tolerancie fyzickej záťaže. Účinnosť sa potvrdila pri primárnej pľúcnej hypertenzii a pľúcnej hypertenzii spojenej s ochorením spojivového tkaniva.

Pediatrická populácia

Liečba pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Účinnosť v zmysle zlepšenia tolerancie fyzickej záťaže alebo pľúcnej hemodynamiky sa potvrdila pri primárnej pľúcnej hypertenzii a pľúcnej hypertenzii spojenej s vrodenou srdcovou chybou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pľúcnej arteriálnej hypertenzie. V prípade zhoršenia klinického stavu napriek liečbe Revatiom, treba zvážiť alternatívne možnosti liečby.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je 20 mg trikrát denne (TID). Lekári majú poradiť pacientom, ktorí zabudnú užiť Revatio, aby užili dávku čo možno najskôr a potom pokračovali s normálnou dávkou. Pacienti nesmú užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradili vynechanú dávku.

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

U pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov je odporúčaná dávka u pacientov s hmotnosťou ≤ 20 kg je 10 mg trikrát denne a u pacientov s hmotnosťou > 20 kg je 20 mg trikrát denne. U detí a dospievajúcich s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH) sa nesmú používať vyššie než odporúčané dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

20 mg tableta by nemala byť použitá v prípadoch, kde by 10 mg tableta trikrát denne mala byť podaná mladším pacientom. Pacientom ≤ 20 kg a iným mladším pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety, sú k dispozícii iné farmaceutické formy.

Pacienti užívajúci iné lieky

Vo všeobecnosti sa má akákoľvek úprava dávky vykonávať až po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika. Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť, keď sa sildenafil podáva pacientom, ktorí už užívajú inhibítory CYP3A4, ako sú erytromycín alebo sachinavir. Úprava znížením dávky na 20 mg jedenkrát denne sa odporúča v prípade súbežného podávania so silnejšími inhibítormi CYP3A4 klaritromycínom, telitromycínom a nefazodónom. Pre použitie sildenafilu s najsilnejšími inhibítormi CYP3A4, pozri časť 4.3. Úpravy dávky sildenafilu sa môžu vyžadovať, keď sa podáva s induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávky sa nevyžaduje u starších pacientov. Podľa nameraných vzdialeností pri 6-minútovej chôdzi by klinická účinnosť mohla byť menšia u starších pacientov.

Poškodenie funkcie obličiek

Úprava začiatkovej dávky sa nevyžaduje u pacientov s poškodením funkcie obličiek, vrátane ťažkého poškodenia funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, len ak liečba nie je dobre tolerovaná.

Poškodenie funkcie pečene

Úprava začiatkovej dávky sa nevyžaduje u pacientov s poškodením funkcie pečene (stupeň A a B podľa Childovho-Pughovho skóre). Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, len ak liečba nie je dobre tolerovaná.

Revatio je kontraindikované u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (stupeň C podľa Childovho-Pughovho skóre) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia (deti mladšie ako 1 rok a novorodenci)

U novorodencov s pretrvávajúcou plúcnou hypertenziou novorodencov sa sildenafil nesmie používať nad rámec schválených indikácií, pretože riziká prevažujú nad prínosmi (pozri časť 5.1). Bezpečnosť a účinnosť Revatia pre iné ochorenia u detí mladších ako 1 rok neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Prerušenie liečby

Obmedzené údaje naznačujú, že náhle prerušenie liečby Revatiom nie je spojené s následným zhoršením plúčnej arteriálnej hypertenzie. Aby sa však predišlo možnému výskytu náhleho zhoršenia klinického stavu počas vynechania liečby, má sa zvážiť postupná redukcia dávok. Počas prerušenia liečby sa odporúča intenzívne monitorovanie stavu.

Spôsob podávania

Revatio je určené len na perorálne použitie. Tablety sa majú užívať s odstupom približne 6 až 8 hodín, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na sildenafil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého (ako napríklad amylnitritom) alebo s nitrátmi v akejkoľvek forme v dôsledku hypotenzívneho účinku nitrátov (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie PDE5 inhibítorov, vrátane sildenafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Kombinácia s najsilnejšími z inhibítorov CYP3A4 (napr. ketokonazolom, itraconazolom, ritonavirom) (pozri časť 4.5).

Pacienti, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku neartériovej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť sildenafilu sa nesledovala u nasledovných podskupín pacientov, a preto je jeho použitie u nich kontraindikované:

ťažké poškodenie funkcie pečene,

nedávno prekonaná cievna mozgová príhoda alebo infarkt myokardu,

ťažká hypotenzia (tlak krvi < 90/50 mmHg) na začiatku liečby.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť Revatia u pacientov s ťažkou pľúcnou artériovou hypertenziou (funkčný stupeň IV) nebola potvrdená. Ak dôjde k zhoršeniu klinického stavu, má sa zväziť použitie liečby odporúčanej pre ťažký stupeň ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2). Pomer prínosu/rizika liečby sildenafilom nebol stanovený u pacientov s funkčným stupňom I pľúcnjej artériovej hypertenzie podľa WHO.

Klinické skúšania so sildenafilom sa vykonali u foriem pľúcnjej artériovej hypertenzie spojenej s primárnym (idiopatickým) ochorením spojivového tkaniva alebo s formami PAH spojenými s vrodenou chorobou srdca (pozri časť 5.1). Použitie sildenafilu u iných foriem PAH sa neodporúča.

V dlhodobom pediatrickom pokračovaní skúšaní sa pozoroval nárast úmrtí u pacientov, ktorým sa podávali dávky vyššie, než je odporúčaná dávka. Preto sa dávky vyššie než odporúčané dávky nesmú používať u detí a dospievajúcich s PAH (pozri tiež časti 4.2 a 5.1).

Retinitis pigmentosa

Bezpečnosť sildenafilu sa neštudovala u pacientov s hereditárnymi degeneratívnymi ochoreniami retiny, ako sú *retinitis pigmentosa* (menšina z týchto pacientov má genetickú poruchu retinálnej fosfodiesterázy), a preto sa jeho použitie neodporúča.

Vazodilatačný účinok

Pri predpisovaní sildenafilu musí lekár dôkladne zvážiť, či pacient netrpí takým základným ochorením, ktorého priebeh by mohli mierne až stredne silné vazodilatačné účinky sildenafilu nepriaznivo ovplyvniť, napríklad u pacientov s hypotenziou, pacientov s hypovolémiou, so závažnou obštrukciou výtokovej časti ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Po uvedení sildenafilu určeného na erektilnú dysfunkciu u mužov na trh boli v časovej súvislosti s užitím sildenafilu hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu, nestabilnej angíny pectoris, náhlejšrdcovej smrti, komorovej arytmie, cerebrovaskulárnej hemorágie, tranzitórneho ischemického ataku, hypertenzie a hypotenzie. U väčšiny týchto pacientov, ale nie u všetkých, boli prítomné už existujúce kardiovaskulárne rizikové faktory. Mnohé z týchto hlásených príhod vznikli počas sexuálneho styku alebo krátko po ňom a niekoľko z nich sa vyskytlo krátko po užití sildenafilu, ale bez sexuálnej aktivity. Nie je možné určiť, či tieto príhody priamo súvisia s uvedenými alebo inými faktormi.

Priapizmus

Sildenafil sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anatomickou deformáciou penisu (ako angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré predisponujú k priapizmu (ako kosáčikovitá anémia, mnohonásobný myelóm alebo leukémia).

Po uvedení sildenafilu na trh boli hlásené predĺžené erekcie a priapizmus. V prípade, že erekcia trvá dlhšie ako 4 hodiny, má pacient ihneď vyhľadať lekársku pomoc. Ak priapizmus nie je liečený okamžite, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a trvalej strate potencie (pozri časť 4.8).

Vazo-okluzívna kríza u pacientov s kosáčikovitou anémiou

Sildenafil sa nemá používať u pacientov so sekundárnou pľúcnou hypertenziou pri kosáčikovitej anémii. V klinickom skúšaní bol počet vazookluzívnych kríz vyžadujúcich hospitalizáciu hlásený častejšie u pacientov, ktorí užívali Revatio ako u tých, ktorí boli na placebe, čo viedlo k predčasnému ukončeniu klinického skúšania.

Udalosti súvisiace so zrakom

V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne hlásené prípady porúch zraku. V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne a v observačnom klinickom skúšaní hlásené prípady zriedkavého ochorenia, neartériovej prednej ischemickej neuropatie zrkovitého nervu (pozri časť 4.8).

V prípade akékoľvek náhle poruchy videnia sa má liečba ukončiť a zvážiť alternatívna liečba (pozri časť 4.3).

Alfa-blokátory

Opatrnosť sa odporúča, keď sa sildenafil podáva pacientom liečeným alfablokátorom, keďže súbežné podávanie môže viesť k symptomatickej hypotenzii u vnímavých jedincov (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť hemodynamicky stabilizovaní liečbou alfablokátormi ešte pred začatím liečby sildenafilom, aby sa minimalizovalo riziko vzniku posturálnej hypotenzie. Lekár má informovať pacientov, ako postupovať pri objavení sa príznakov posturálnej hypotenzie.

Poruchy krvácania

Štúdie *in vitro* s ľudskými krvnými doštičkami naznačujú, že sildenafil potencuje antiagregačný účinok nitroprusidu sodného. Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti podania sildenafilu pacientom s poruchami krvácania alebo s aktívnym peptickým vredom. Preto sa má sildenafil u týchto pacientov podávať iba po dôslednom zvážení prínosu a rizika liečby.

Antagonisty vitamínu K

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou môže existovať potenciálne zvýšené riziko krvácania, keď sa liečba sildenafilom zavedie u pacientov, ktorí už užívajú antagonistu vitamínu K, zvlášť u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou ako sekundárnym ochorením pri ochorení spojivového tkaniva.

Venookluzívne ochorenie

Nie sú dostupné údaje o použití sildenafilu u pacientov s pľúcnou hypertenziou spojenou s pľúcnym venookluzívnym ochorením. Avšak boli hlásené prípady život ohrozujúceho edému pľúc pri liečbe vazodilatátormi (hlavne prostacyklínom) u týchto pacientov. Z toho vyplýva, že ak sa u pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorým bol podaný sildenafil, objavia znaky edému pľúc, má sa zvážiť možnosť súčasného výskytu venookluzívnej choroby.

Informácie o pomocných látkach

Vo filmovom obale tablety je prítomný monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Revatio 20 mg filmom obalené tablety obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete. Pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Použitie sildenafilu s bosentanom

Účinnosť sildenafilu u pacientov liečených bosentanom nebola presvedčivo preukázaná (pozri časti 4.5 a 5.1).

Súbežné používanie s inými inhibítormi PDE5

Bezpečnosť a účinnosť sildenafilu pri súbežnom podávaní s inými PDE5 inhibítormi, vrátane Viagry, u pacientov s PAH nebola študovaná a takéto súbežné používanie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na sildenafil

Štúdie in vitro

Sildenafil je v rozhodujúcej miere metabolizovaný izoformami 3A4 (hlavná metabolická cesta) a 2C9 (vedľajšia metabolická cesta) cytochrómu P450 (CYP). Inhibítory týchto izoenzýmov môžu preto znížiť klírens sildenafilu, zatiaľ čo induktory týchto izoenzýmov môžu klírens sildenafilu zvýšiť. Tieto odporúčania, pozri časti 4.2 a 4.3.

Štúdie in vivo

Hodnotilo sa súbežné podávanie perorálneho sildenafilu a intravenózneho epoprostenolu (pozri časti 4.8 a 5.1).

V kontrolovaných klinických skúšaní sa neskúmala účinnosť a bezpečnosť sildenafilu súbežne podávaného s inými terapeutickými modalitami na pľúcnu artériovú hypertenziu (napr. ambrisentanom, iloprostom). Preto sa v prípade súbežného podávania odporúča opatrnosť.

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou sa neskúmala bezpečnosť a účinnosť sildenafilu, ak sa podávalo súbežne s inhibítormi PDE5 (pozri časť 4.4).

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinických skúšaní týkajúcich sa pľúcnej artériovej hypertenzie ukázala pokles klírensu sildenafilu a/alebo zvýšenie jeho biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, ak sa podával súbežne so substrátmi CYP3A4, resp. súbežne s kombináciou substrátov CYP3A4 a betablokátorov. Toto boli jediné faktory, ktoré štatisticky signifikantne ovplyvnili farmakokinetiku sildenafilu u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Expozícia sildenafilu u pacientov užívajúcich substráty CYP3A4 bola vyššia o 43 % a u pacientov užívajúcich kombináciu substrátov CYP3A4 a betablokátorov bola vyššia o 66 % v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali tieto skupiny liekov. Expozícia sildenafilu bola 5-krát vyššia pri dávke 80 mg trikrát denne v porovnaní s expozíciou pri dávke 20 mg trikrát denne. Toto rozpätie koncentrácií zahŕňa zvýšenie expozície sildenafilu pozorované v špecificky zostavených interakčných klinických skúšaní s inhibítormi CYP3A4 (s výnimkou najsilnejších inhibítorov CYP3A4, napr. ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru).

Zdá sa, že induktory CYP3A4 majú podstatný vplyv na farmakokinetiku sildenafilu u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou, čo bolo potvrdené aj *in vivo* štúdiou sledujúcou interakcie s induktorom CYP3A4 bosentanom.

Súbežné podávanie bosentanu (stredne silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a pravdepodobne CYP2C19) 125 mg dvakrát denne so sildenafilom 80 mg trikrát denne (v rovnovážnom stave), ktoré sa súbežne podávali zdravým dobrovoľníkom počas 6 dní, viedlo k poklesu AUC sildenafilu o 63 %.

Populačná farmakokinetická analýza údajov týkajúcich sa sildenafilu z klinických skúšaní s dospelými pacientmi s PAH vrátane 12-týždňového klinického skúšania na posúdenie účinnosti a bezpečnosti sildenafilu podávaného perorálne v dávke 20 mg trikrát denne po pridaní k stabilnej dávke bosentanu (62,5 mg – 125 mg dvakrát denne) ukázala pokles expozície sildenafilu pri súbežnom podávaní s bosentanom podobný tomu, ktorý sa pozoroval u zdravých dobrovoľníkov (pozri časti 4.4 a 5.1).

Účinnosť sildenafilu musí byť presne monitorovaná u pacientov, ktorí súbežne užívajú silné induktory CYP3A4, ako sú karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník a rifampicín.

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteáz, ritonaviru, ktorý je veľmi silný inhibítor cytochrómu P450, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne) a sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) viedlo

k 300 % (4-násobnému) vzostupu $C_{\max}$ sildenafilu a k 1 000 % (11-násobnému) vzostupu AUC sildenafilu v plazme. Po uplynutí 24 hodín boli plazmatické koncentrácie sildenafilu ešte stále približne 200 ng/ml, v porovnaní s približne 5 ng/ml, ak bol sildenafil podaný samostatne. Tieto údaje sú v súlade s výraznými účinkami ritonaviru na široké spektrum substrátov P450. Vzhľadom na tieto farmakokinetické výsledky je súbežné podávanie sildenafilu a ritonaviru kontraindikované u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteáz, sachinaviru, inhibítora CYP3A4 v rovnovážnom stave (1 200 mg trikrát denne) a sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) viedlo k 140 % vzostupu $C_{\max}$ sildenafilu a k 210 % vzostupu AUC sildenafilu. Sildenafil neovplyvňuje farmakokinetiku sachinaviru. Odporúčania pre dávkovanie, pozri časť 4.2,

Ak sa sildenafil podával jednorazovo v dávke 100 mg spolu s erytromycínom, stredne silným inhibítorom CYP3A4, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne 5 dní), zaznamenal sa 182 % vzostup systémovej expozície sildenafilu (AUC). Odporúčania pre dávkovanie, pozri časť 4.2. U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa nedokázal vplyv azitromycínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, eliminačnú rýchlostnú konštantu alebo následne na polčas sildenafilu alebo jeho hlavného cirkulujúceho metabolitu. Nevyžaduje sa úprava dávky. Pri súbežnom podávaní sildenafilu (50 mg) a cimetidínu (800 mg), ktorý je inhibítorom cytochrómu P450 a nešpecifickým inhibítorom CYP3A4, zdravým dobrovoľníkom sa zaznamenal 56 % vzostup plazmatickej koncentrácie sildenafilu. Nevyžaduje sa úprava dávky.

Očakáva sa, že najsilnejšie z inhibítorov CYP3A4, ako sú ketokonazol a itraconazol, by mali mať podobné účinky ako ritonavir (pozri časť 4.3). V prípade inhibítorov CYP3A4, ako sú klaritromycín, telitromycín a nefazodón, sa očakáva účinok s intenzitou medzi ritonavírom a inhibítormi CYP3A4, ako sú sachinavir alebo erytromycín, predpokladá sa sedemnásobné zvýšenie expozície. Preto sa pri použití inhibítorov CYP3A4 odporúča úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou ukázala, že súbežné podávanie betablokátorov v kombinácii so substrátmi CYP3A4 môže vyústiť do dodatočného zvýšenia expozície sildenafilu v porovnaní s podávaním samotných substrátov CYP3A4.

Grapefruitová šťava je slabým inhibítorom metabolizmu prostredníctvom CYP3A4 v črevnej stene a môže vyvolať mierny vzostup plazmatických hladín sildenafilu. Nevyžaduje sa úprava dávky, ale súbežné užívanie sildenafilu s grapefruitovou šťavou sa neodporúča.

Biologická dostupnosť sildenafilu nebola ovplyvnená podaním jednorazových dávok antacid (hydroxidu horečnatého/hydroxidu hlinitého).

Súbežné podávanie s perorálnymi kontraceptívmi (etinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg) neovplyvnilo farmakokinetiku sildenafilu.

Nikorandil je hybrid aktivátora draslíkových kanálov a nitrátu. Vzhľadom na nitrátovú zložku má potenciál pre závažné interakcie so sildenafilom (pozri časť 4.3).

Účinky sildenafilu na iné lieky

Štúdie in vitro

Sildenafil je slabým inhibítorom ($IC_{50} > 150 \mu\text{mol/l}$) izoforiem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450.

Nie sú žiadne údaje o interakcii sildenafilu s nešpecifickými inhibítormi fosfodiesterázy, ako sú teofylín alebo dipyridamol.

Štúdie in vivo

Nezaznamenali sa žiadne signifikantné interakcie sildenafilu (50 mg) s tolbutamidom (250 mg) alebo s warfarínom (40 mg), liekmi, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C9.

Sildenafil nemal významný vplyv na expozíciu atorvastatínu (AUC zvýšené o 11 %), čo naznačuje, že sildenafil nemá klinicky významný účinok na CYP3A4.

Medzi sildenafilom (v jednotlivej dávke 100 mg) a acenokumarolom sa nepozorovali žiadne interakcie.

Sildenafil (50 mg) nepotencioval predĺženie času krvácania zapríčineného kyselinou acetylsalicylovou (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nepotencioval hypotenzívny účinok alkoholu u zdravých dobrovoľníkov, ktorí mali priemernú maximálnu koncentráciu alkoholu v krvi 80 mg/dl.

V klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi vyvolal sildenafil v rovnovážnom stave (80 mg trikrát denne) zvýšenie AUC bosentanu o 50 % (125 mg dvakrát denne).

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinického skúšania s dospelými pacientmi s PAH na základnej liečbe bosentanom (62,5 mg – 125 mg dvakrát denne) ukázala zvýšenie (20 % (95 % CI: 9,8 – 30,8) AUC bosentanu pri súbežnom podávaní sildenafilu v rovnovážnom stave (20 mg trikrát denne) v menšom rozsahu ako to, ktoré sa pozorovalo u zdravých dobrovoľníkov, ktorým bol podávaný bosentan súbežne so sildenafilom v dávke 80 mg trikrát denne (pozri časti 4.4 a 5.1).

V špecifickom interakčnom klinickom skúšaní u pacientov s hypertenziou, ktorí súbežne užívali amlodipín so sildenafilom (100 mg), sa zaznamenalo ďalšie zníženie systolického tlaku krvi v ľahu o 8 mmHg. Zodpovedajúce ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v ľahu bolo o 7 mmHg. Toto ďalšie zníženie tlaku krvi malo podobný rozsah, ako keď sa sildenafil podával zdravým dobrovoľníkom samostatne.

V troch špecifických liekových interakčných klinických skúšaniach sa pacientom s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) stabilizovanou na liečbe doxazosínom súbežne podával alfablokátor doxazosín (4 mg, resp. 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg alebo 100 mg). V týchto klinických skúšaniach sa u sledovanej populácie pozoroval dodatočný priemerný pokles systolického a diastolického tlaku krvi v ľahu o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, resp. 8/4 mmHg, ako aj dodatočný priemerný pokles tlaku krvi v stoji o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, resp. 4/5 mmHg. Keď sa sildenafil a doxazosín súbežne podávali pacientom stabilizovaným na liečbe doxazosínom, hlásenia o výskyte symptomatickej posturálnej hypotenzie u pacientov boli ojedinelé. Tieto zahŕňali závraty a stratu rovnováhy, ale nie synkopu. Súbežné podávanie sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory môže viesť u vnímavých jedincov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.4).

Sildenafil (100 mg v jednorazovej dávke) neovplyvnil farmakokinetiku inhibítora HIV proteáz v rovnovážnom stave, sachinavíru, ktorý je substrátom/inhibítorom CYP3A4.

V súlade so známym účinkom sildenafilu na metabolickú cestu oxid dusnatý/cGMP (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil potencuje hypotenzívny účinok nitrátov, a preto je jeho súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súbežne s riociguátom. Klinické skúšania preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Sildenafil nemal klinicky významný vplyv na plazmatické hladiny perorálnych kontraceptív (etinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg).

Pridanie jednej dávky sildenafilu k sakubitrilu/valsartanu v rovnovážnom stave u pacientov s hypertenziou bolo spojené so signifikantne výraznejším znížením krvného tlaku v porovnaní s podávaním samotného sakubitrilu/valsartanu. Preto je potrebná opatrnosť pri začatí liečby sildenafilom u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom.

Pediatrická populácia

Interakčné klinické skúšania sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku a antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na nedostatok údajov o účinnosti Revatia u gravidných žien sa Revatio neodporúča užívať u žien v reprodukčnom veku, pokiaľ nepoužívajú súbežne vhodnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití sildenafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu a embryonálny/fetálny vývoj. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Vzhľadom na nedostatok údajov sa má Revatio používať u gravidných žien iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované klinické skúšania u dojčiacich žien. Údaje od jednej dojčiacej ženy naznačujú, že sildenafil a jeho aktívny metabolit, N-demetylsildenafil, sa vo veľmi malých množstvách vylučujú do materského mlieka. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje týkajúce sa nežiaducich účinkov u dojčených detí, ale nepredpokladá sa, že by požité množstvá spôsobovali nejaké nežiaduce účinky. Predpisujúci lekári majú starostlivo zvážiť klinickú potrebu matky užívať sildenafil a akékoľvek potenciálne nežiaduce účinky u dojčeného dieťaťa.

Fertilita

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Revatio má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže závrat a zmenené videnie boli hlásené v klinických skúšaniach so sildenafilom, pacienti predtým, ako budú viesť vozidlá a obsluhovať stroje, majú poznať, ako reagujú na podanie Revatia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V pivotnom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s Revatiom pri pľúcnej artériovej hypertenzii bolo 207 pacientov randomizovaných a liečených dávkami 20 mg, 40 mg alebo 80 mg Revatia TID a 70 pacientov bolo randomizovaných na placebo. Liečba trvala 12 týždňov. Celková frekvencia prerušenia liečby u pacientov liečených sildenafilom v dávkach 20 mg, 40 mg a 80 mg TID bola 2,9 %, 3,0 % a 8,5 % v uvedenom poradí, v porovnaní s 2,9 % u placeba. Z 277 pacientov liečených v pivotnom klinickom skúšaní prešlo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania 259 pacientov. V ňom sa podávali dávky do 80 mg trikrát denne (4-krát vyššie ako odporúčaná dávka 20 mg trikrát denne) a po 3 rokoch 87 % zo 183 pacientov na skúmanej liečbe užívalo 80 mg Revatia TID.

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s Revatiom ako doplnkom k intravenóznemu epoprostenolu u pľúcnej artériovej hypertenzie bolo celkovo 134 pacientov liečených Revatiom (s vopred stanoveným zvyšovaním dávky začínajúcim z 20 mg na 40 mg a potom na 80 mg trikrát

denne podľa znášanlivosti) a epoprostenolom a 131 pacientov bolo liečených placebom a epoprostenolom. Dĺžka liečby bola 16 týždňov. Celková frekvencia prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov u pacientov liečených sildenafilom/epoprostenolom bola 5,2 % v porovnaní s 10,7 % u pacientov liečených placebom/epoprostenolom. Nedávno hlásenými nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli oveľa častejšie v skupine so sildenafilom/epoprostenolom, bola okulárna hyperémia, rozmazané videnie, upchatý nos, nočné potenie, bolesť chrbta a sucho v ústach. Známe nežiaduce reakcie bolesti hlavy, návaly tepla, bolesti v končatinách a edém boli zaznamenané s vyššou frekvenciou u pacientov liečených sildenafilom/epoprostenolom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom/epoprostenolom. Z pacientov, ktorí ukončili úvodnú liečbu, prešlo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania 242 pacientov. V ňom sa podávali dávky do 80 mg TID a po 3 rokoch 68 % zo 133 pacientov na skúmanej liečbe užívalo 80 mg Revatia TID.

V dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaniach boli nežiaduce účinky obvyčajne mierne až stredne závažné. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami, ktoré sa vyskytli ($\geq 10\%$) u Revatia v porovnaní s placebom boli bolesti hlavy, návaly tepla, dyspepsia, hnačka a bolesť v končatinách.

V klinickom skúšaní hodnotiacom účinky rôznych úrovní dávok sildenafilu boli bezpečnostné údaje pre sildenafil 20 mg TID (odporúčaná dávka) a pre sildenafil 80 mg TID (4-násobok odporúčanej dávky) konzistentné s bezpečnostným profilom sildenafilu stanoveným v predchádzajúcich PAH klinických skúšaniach u dospelých.

Zoznam nežiaducich reakcií usporiadaný do tabuľky

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u $> 1\%$ pacientov liečených Revatiom a boli častejšie ($> 1\%$ rozdiel) u Revatia v pivotnom klinickom skúšaní alebo v spoločnom súbore údajov z oboch placebom kontrolovaných klinických skúšaniach pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie Revatiom v dávkach 20, 40 alebo 80 mg TID, sú uvedené v tabuľke 1 nižšie podľa triedy a skupín frekvencií (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov)). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Hlásenia po uvedení lieku na trh sú uvedené kurzívou.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u dospelých s PAH z placebom kontrolovaných klinických skúšaní so sildenafilom a zo skúseností po uvedení lieku na trh

MedDRA trieda orgánových systémov (V.14.0)	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	
Časté	celulitída, chrípka, zápal priedušiek, zápal prínosových dutín, rinitída, gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	retencia tekutín
Psychické poruchy	
Časté	nespavosť, úzkosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	migréna, tremor, parestézie, pocit pálenia, hypestézia
Poruchy oka	
Časté	krvácanie do sietnice, poškodenie zraku, rozmazané videnie, fotofóbia, chromatopsia, cyanopsia, podráždenie očí, okulárna hyperémia
Menej časté	zníženie zrakovej ostrosti, diplopia, neprirodzené pocity v oku

MedDRA trieda orgánových systémov (V.14.0)	Nežiaduca reakcia
Neznáme	nearteritická predná ischemická neuropatia zrkového nervu (NAION) *, oklúzia ciev sietnice*, poruchy v zornom poli*
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	závrat
Neznáme	náhla strata sluchu
Poruchy ciev	
Veľmi časté	návaly tepla
Neznáme	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	epistaxa, kašeľ, upchatý nos
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, dyspepsia
Časté	gastritída, gastroezofageálna refluxná choroba, hemoroidy, nafúknutie brucha, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	alopécia, erytém, nočné potenie
Neznáme	vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	bolesť v končatinách
Časté	myalgia, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	penilné krvácanie, hematospermia, gynekomastia
Neznáme	priapizmus, zvýšená erekcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	horúčka

* Tieto nežiaduce účinky/reakcie boli hlásené s neznámou frekvenciou u pacientov užívajúcich sildenafil na liečbu erektilnej dysfunkcie u mužov (MED).

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s Revatiom, do ktorého boli zaradení pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou vo veku 1 až 17 rokov, bolo liečených celkovo 174 pacientov trikrát denne v dávkovacej schéme s Revatiom buď s nízkou (10 mg u pacientov s hmotnosťou > 20 kg; žiadni pacienti s hmotnosťou ≤ 20 kg nedostávali nízkou dávku), strednou (10 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 8 – 20 kg; 20 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 – 45 kg; 40 mg u pacientov s hmotnosťou > 45 kg) alebo vysokou dávkou (20 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 8 – 20 kg; 40 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 – 45 kg; 80 mg u pacientov s hmotnosťou > 45 kg) a 60 pacientov bolo liečených placebom.

Profil nežiaducich reakcií pozorovaný v tomto pediatrickom klinickom skúšaní bol vo všeobecnosti zhodný s profilom u dospelých (pozri tabuľku vyššie). Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli (s frekvenciou ≥ 1 %) u pacientov užívajúcich Revatio (v kombinovaných dávkach) a s frekvenciou > 1 % u pacientov užívajúcich placebo, boli pyrexia, infekcia horných dýchacích ciest (každý 11,5 %), vracanie (10,9 %), zvýšená erekcia (zahŕňajúca spontánnu penilnú erekciu u mužských pacientov) (9,0 %), nauzea, bronchitída (každý 4,6 %), faryngitída (4,0 %), rinorea (3,4 %), a pneumónia, rinitída (každý 2,9 %).

Z 234 pediatrických pacientov liečených v krátkodobom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní 220 pacientov vstúpilo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania. Pacienti, ktorí boli

na aktívnej liečbe sildenafilom, pokračovali v rovnakej dávkovacej schéme, kým pacienti, ktorým bolo v krátkodobom klinickom skúšaní podané placebo, boli náhodne zaradení do liečby sildenafilom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené počas celého trvania krátkodobého a dlhodobého klinického skúšania boli vo všeobecnosti podobné ako tie, ktoré sa pozorovali v krátkodobom klinickom skúšaní. Nežiaduce reakcie hlásené u > 10 % z 229 pacientov liečených sildenafilom (skupina s kombinovanými dávkami, vrátane 9 pacientov, ktorí nepokračovali v dlhodobom klinickom skúšaní) boli infekcia horných dýchacích ciest (31 %), bolesť hlavy (26 %), vracanie (22 %), bronchitída (20 %), faryngitída (18 %), pyrexia (17 %), hnačka (15 %), chrípka a epistaxa (12 % v oboch prípadoch). Väčšina týchto nežiaducich reakcií bola považovaná za miernu až stredne závažnú.

Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 94 (41 %) z 229 pacientov užívajúcich sildenafil. Z 94 pacientov, ktorí hlásili závažné nežiaduce udalosti bolo 14/55 (25,5 %) pacientov v skupine s nízkou dávkou, 35/74 (47,3 %) v skupine so strednou dávkou a 45/100 (45 %) v skupine s vysokou dávkou. Najčastejšie závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s frekvenciou ≥ 1 % u pacientov užívajúcich sildenafil (kombinované dávky) boli pneumónia (7,4 %), zlyhanie srdca, pľúcna hypertenzia (5,2 % v oboch prípadoch), infekcia horných dýchacích ciest (3,1 %), zlyhanie pravej komory srdca, gastroenteritída (2,6 % v oboch prípadoch), synkopa, bronchitída, bronchopneumónia, pľúcna artériová hypertenzia (2,2 % vo všetkých prípadoch), bolesť na hrudi, zubný kaz (1,7 % v oboch prípadoch) a kardiogénny šok, vírusová gastroenteritída, infekcia močových ciest (1,3 % vo všetkých prípadoch).

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti boli považované za súvisiace s liečbou: enterokolitída, konvulzia, hypersenzitivita, stridor, hypoxia, neurosenzorická hluchota a ventrikulárna arytmia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi boli po podaní jednorazových dávok do 800 mg nežiaduce reakcie podobné ako pri podaní nižších dávok, ale vyskytovali sa častejšie a boli závažnejšie. Jednorazové dávky 200 mg viedli k vyššiemu výskytu nežiaducich reakcií (bolesť hlavy, návaly, závrat, dyspepsia, nazálna kongescia a zmena videnia).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia. Keďže sildenafil je pevne viazaný na bielkoviny plazmy a neeliminuje sa močom, nie je pravdepodobné, že by renálna dialýza mala urýchliť klírens sildenafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, lieky používané pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE03

Mechanizmus účinku

Sildenafil je účinný a selektívny inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), špecifickej pre cyklický guanozínmonofosfát (cGMP). Je to enzým, ktorý zodpovedá za degradáciu cGMP. Okrem prítomnosti tohto enzýmu v kavernóznom telese penisu sa PDE5 nachádza aj v cievnom riečisku pľúc. Sildenafil preto zvyšuje cGMP v bunkách hladkých svalov pľúcnych ciev, čo vedie k ich relaxácii. U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou to môže viesť k vazodilatácii v pľúcnom riečisku, a v menšej miere aj ku vazodilatácii v systémovom obeh.

Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* preukázali, že sildenafil je selektívny pre PDE5. Jeho účinok je výraznejší na PDE5 ako na ostatné známe fosfodiesterázy. Sildenafil je 10-krát selektívnejší pre PDE5 ako pre PDE6, ktorá sa podieľa na fototransdukcii v retine. Má 80-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE1 a viac ako 700-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Obzvlášť, sildenafil má 4 000-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE3, cAMP špecifickú izoformu fosfodiesterázy, ktorá sa podieľa na kontrole kontraktility srdcového svalu.

Sildenafil spôsobuje mierny a prechodný pokles tlaku krvi, vo väčšine prípadov bez klinického významu. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s artériovou hypertenziou poklesol systolický tlak oproti východiskovej hodnote v priemere o 9,4 mmHg a diastolický o 9,1 mmHg. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s pľúcnou artériovou hypertenziou sa pozorovali menej výrazné zmeny v poklese tlaku krvi (oba, systolický, ako aj diastolický tlak sa znížili o 2 mmHg). Pri odporúčanej dávke 20 mg trikrát denne neboli pozorované žiadne poklesy systolického alebo diastolického tlaku.

Podávanie jednorazových dávok až do 100 mg u zdravých dobrovoľníkov nevedlo k žiadnemu klinicky relevantnému účinku na EKG. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s pľúcnou artériovou hypertenziou sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny na EKG.

V klinickom skúšaní zameranom na hemodynamické účinky jednorazovej perorálnej dávky 100 mg sildenafilu u 14 pacientov s ťažkou koronárnou artériovou chorobou (coronary artery disease, CAD) (> 70 % stenóza aspoň jednej koronárnej artérie) poklesol stredný pokojový systolický krvný tlak o 7 % a diastolický krvný tlak o 6 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Stredný pľúcny systolický tlak krvi poklesol o 9 %. Sildenafil nemal vplyv na srdcový výdaj a nevedol ku zhoršeniu krvného prietoku cez stenózne koronárne artérie.

U niektorých pacientov sa jednu hodinu po podaní dávky 100 mg sildenafilu pri použití Farnsworthovho-Munsellovho testu so 100 farebnými odtieňmi pozorovali mierne a prechodné rozdiely v rozlišovaní farieb (modrá/zelená). Dve hodiny po podaní sa už nezaznamenali žiadne účinky. Možný mechanizmus tejto zmeny v rozlišovaní farieb súvisí s inhibíciou PDE6, ktorá hrá úlohu vo fototransdukčnej kaskáde retiny. Sildenafil neovplyvňuje ani ostrosť, ani kontrast videnia. V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s malým počtom pacientov s dokumentovaným včasným štádiom vekom podmienenej makulárnej degenerácie (n = 9) neboli vo vykonaných testoch videnia (ostrosť videnia, Amslerova mriežka, rozlíšenie farieb pri simulovanom dopravnom osvetlení, Humphreyho perimeter a fotostres) dokázané žiadne významné zmeny vplyvom sildenafilu (jednorazová dávka 100 mg).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie s 278 pacientmi s primárnou pľúcnou hypertenziou, PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva a PAH po chirurgickej liečbe vrodenej srdcovej chyby. Pacienti boli randomizovaní do jednej zo štyroch liečených skupín: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg alebo sildenafil 80 mg trikrát denne. Z 278 randomizovaných pacientov dostalo 277 pacientov aspoň jednu dávku skúšaného lieku. Súbor pacientov tvorilo 68 mužov (25 %) a 209 žien (75 %) s priemerným vekom 49 rokov (v rozpätí 18 – 81 rokov) a východiskovými hodnotami 6-minútového testu chôdze od 100 do 450 metrov vrátane (priemer: 344 metrov). 175 (63 %) zaradených pacientov malo diagnostikovanú primárnu pľúcnu hypertenziu, 84 (30 %) malo diagnostikovanú PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva a 18 (7 %) pacientov malo diagnostikovanú PAH následne po chirurgickej korekcii vrodenej srdcovej chyby. Väčšina pacientov mala funkčný stupeň II podľa WHO (107/277, 39 %) alebo III (160/377, 58 %) s priemernými východiskovými hodnotami pri 6-minútovej chôdzi 378 metrov, resp. 326 metrov; menej pacientov malo stupeň I (1/277, 0,4 %) alebo IV (9/277, 3 %) ako východiskovú hodnotu. Do klinického skúšania neboli zaradení pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory < 45 % alebo s frakčným skrátením ľavej komory < 0,2.

Sildenafil (alebo placebo) sa pridal k základnej liečbe pacientov, ktorá mohla zahŕňať kombináciu antikoagulantov, digoxínu, blokátorov kalciových kanálov, diuretik alebo kyslíka. Nesmeli sa používať prostacyklín, analógy prostacyklínu a antagonisty endotelínového receptora ako prídavná liečba, a ani doplnková liečba arginínom. Pacienti, u ktorých predtým zlyhala liečba bosentanom, boli z klinického skúšania vyradení.

Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze (6MWD) v 12. týždni liečby. Vo všetkých troch skupinách so sildenafilom bolo v porovnaní so skupinami s placebom zaznamenané štatisticky významné predĺženie 6MWD. Pre jednotlivé dávky sildenafilu 20 mg, 40 mg a 80 mg TID predstavovalo zlepšenie 6MWD po korekcii na placebo 45 metrov ($p < 0,0001$), 46 metrov ($p < 0,0001$) a 50 metrov ($p < 0,0001$). Medzi jednotlivými dávkami sildenafilu nebol v účinku signifikantný rozdiel. U pacientov s východiskovým 6MWD < 325 m bola pozorovaná lepšia účinnosť pri vyšších dávkach (zlepšenie po korekcii na placebo 58 metrov, 65 metrov a 87 metrov pre dávky 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí).

Pri analýze podľa funkčného stupňa WHO sa pozorovalo v skupine s dávkou 20 mg štatisticky významné predĺženie 6MWD. Pre stupeň II a III predstavovalo zlepšenie po korekcii na placebo 49 metrov ($p = 0,0007$) a 45 metrov ($p = 0,0031$).

Zlepšenie 6MWD bolo zjavné po 4 týždňoch liečby a tento účinok pretrvával aj v 8. a 12. týždni. Výsledky boli všeobecne zhodné v podskupinách rozdelených podľa etiológie (primárnej PAH a PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva), funkčného stupňa podľa WHO, pohlavia, rasy, lokálnych údajov, stredného tlaku v pľúcnici (mPAP) a indexovanej pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVRI).

Pacienti pri všetkých dávkovaniach sildenafilu dosiahli v porovnaní s placebom štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (mPAP) a pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR). Účinky liečby korigovanej na placebo s mPAP predstavovali -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) a -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) pre sildenafil v dávke 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí. Účinky liečby korigovanej na placebo s PVR predstavovali -178 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$) a -320 dyn.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) pre sildenafil v dávke 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí. Percentuálne zníženie PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) v 12. týždni pre sildenafil 20 mg, 40 mg a 80 mg TID bolo proporcionálne výraznejšie ako zníženie systémovej vaskulárnej rezistencie (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Účinok sildenafilu na mortalitu nie je známy.

U väčšieho percenta pacientov sa preukázalo zlepšenie aspoň o jednu funkčnú triedu WHO v 12. týždni pri každej z dávok sildenafilu (t.j. 28 %, 36 % a 42 % osôb, ktoré užívali dávky 20 mg, 40 mg a 80 mg TID sildenafilu, v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom (7 %). Zodpovedajúce pomery šancí boli 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) a 5,75 ($p < 0,0001$).

Dlhodobé údaje o prežívaní populácie bez inej liečby

Pacienti zaradení do pivotného klinického skúšania boli vhodní na zaradenie do dlhodobého otvoreného pokračovacieho klinického skúšania. Po 3 rokoch užívalo 87 % pacientov dávku 80 mg TID. V pivotnom klinickom skúšaní bolo liečených Revatiom celkovo 207 pacientov a ich dlhodobé prežívanie bolo hodnotené minimálne počas 3 rokov. V tejto populácii boli 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné odhady prežívania pomocou Kaplanových-Meierových kriviek 96 %, 91 % a 82 %. Prežívanie pacientov s funkčným stupňom II podľa WHO pri vstupe do klinického skúšania bolo po 1, 2 a 3 rokoch 99 %, 91 % a 84 % a u pacientov s funkčným stupňom III podľa WHO pri úvode do klinického skúšania bolo 94 %, 90 % a 81 %.

Účinnosť u dospelých pacientov s PAH (pri použití v kombinácii s epoprostenolom)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie s 267 pacientmi s PAH, ktorí boli stabilizovaní intravenózne podávaným epoprostenolom. Pacientov s PAH tvorili pacienti s primárnou pľúcnou artériovou hypertenziou (212/267, 79 %) a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva (55/267, 21 %). Väčšina pacientov mala funkčný stupeň II podľa WHO (68/267, 26 %) alebo III (175/267, 66 %); menej pacientov malo stupeň I (3/267, 1 %) alebo IV (16/267, 6 %) ako východiskovú hodnotu; u niekoľkých pacientov funkčný stupeň podľa WHO

nebol známy. Pacienti boli randomizovaní do skupiny s placebom alebo sildenafilom (s vopred stanoveným zvyšovaním dávky začínajúcim z 20 mg na 40 mg, a potom na 80 mg trikrát denne podľa znášanlivosti) pri použití v kombinácii s intravenózne podávaným epoprostenolom.

Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze v 16. týždni liečby. U sildenafilu bolo v porovnaní s placebom zaznamenané štatisticky významné predĺženie vzdialenosti pri 6-minútovej chôdzi. Priemerné zlepšenie testu chôdze po korekcii na placebo predstavovalo 26 metrov v prospech sildenafilu (95 % CI: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). U pacientov s východiskovou hodnotou testu chôdze ≥ 325 metrov bol účinok liečby 38,4 metra v prospech sildenafilu; u pacientov s východiskovou hodnotou testu chôdze < 325 metrov bol účinok liečby 2,3 metra v prospech placeba. U pacientov s primárnou PAH bol účinok liečby 31,1 metra v porovnaní so 7,7 metra u pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Rozdiel vo výsledkoch medzi týmito randomizovanými podskupinami mohol vzniknúť náhodou vzhľadom na ich obmedzenú veľkosť reprezentovanej vzorky.

Pacienti liečení sildenafilom dosiahli v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (mPAP). Priemerný účinok liečby po korekcii na placebo predstavoval - 3,9 mmHg v prospech sildenafilu (95 % CI: - 5,7, - 2,1) ($p = 0,00003$). Sekundárnym hodnoteným parametrom bol čas do klinického zhoršenia stavu definovaný ako čas od randomizácie do vzniku prvej príhody klinického zhoršenia (smrť, transplantácia pľúc, začatie liečby bosentanom alebo klinické zhoršenie vyžadujúce úpravu liečby epoprostenolom). Liečba sildenafilom signifikantne oddialila čas do klinického zhoršenia PAH v porovnaní s placebom ($p = 0,0074$). Klinické zhoršenie nastalo u 23 pacientov v skupine s placebom (17,6 %) v porovnaní s 8 pacientmi v skupine užívajúcej sildenafil (6,0 %).

Dlhodobé údaje o prežívaní v základnej epoprostenolovom klinickom skúšaní

Pacienti zaradení do klinického skúšania s prídavnou liečbu epoprostenolom boli vhodní na zaradenie do dlhodobého otvoreného pokračovacieho klinického skúšania. Po 3 rokoch užívalo 68 % pacientov dávku 80 mg TID. V úvodnom klinickom skúšaní bolo liečených Revatiom celkovo 134 pacientov a ich dlhodobé prežívanie bolo hodnotené minimálne počas 3 rokov. V tejto populácii boli 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné odhady prežívania pomocou Kaplanových-Meierových kriviek 92 %, 81 % a 74 %.

Bezpečnosť a účinnosť u dospelých pacientov s PAH (pri použití v kombinácii s bosentanom)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie so 103 klinicky stabilizovanými pacientmi s PAH (funkčný stupeň II a III podľa WHO), ktorí boli liečení bosentanom minimálne počas troch mesiacov. Pacienti s PAH zahŕňali pacientov s primárnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Pacienti boli randomizovaní do skupín s placebom alebo sildenafilom (20 mg trikrát denne), v kombinácii s bosentanom (62,5 – 125 mg dvakrát denne). Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovej chôdzi (6MWD) v 12. týždni liečby. Výsledky ukazujú, že neexistuje významný rozdiel medzi priemernou zmenou voči východiskovej hodnote testu 6MWD pozorovanou pri podávaní sildenafilu (20 mg trikrát denne) 13,62 m (95 % CI: - 3,89 až 31,12) a placeba 14,08 m (95 % CI: - 1,78 až 29,95).

Rozdiely vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovej chôdzi boli pozorované medzi pacientmi s primárnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. U pacientov s primárnou PAH (67 pacientov) boli priemerné zmeny voči východiskovej hodnote 26,39 m (95 % CI: 10,70 až 42,08) v skupine so sildenafilom a 11,84 m (95 % CI: - 8,83 až 32,52) v skupine s placebom. U pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva (36 pacientov) boli však priemerné zmeny voči východiskovej hodnote 18,32 m (95 % CI: - 65,66 až 29,02) v skupine so sildenafilom a 17,50 m (95 % CI: - 9,41 až 44,41) v skupine s placebom.

Z celkového hľadiska boli nežiaduce udalosti vo všeobecnosti podobné v oboch liečebných skupinách (sildenafil v kombinácii s bosentanom v porovnaní so samotným bosentanom) a v súlade so známym bezpečnostným profilom sildenafilu pri použití v monoterapii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Vplyv na mortalitu u dospelých s PAH

Klinické skúšanie skúmajúce vplyv rôznych úrovní dávok sildenafilu na mortalitu u dospelých s PAH sa uskutočnilo po pozorovaní zvýšeného rizika mortality u pediatrických pacientov užívajúcich vysokú dávku sildenafilu TID, na základe ich telesnej hmotnosti, v porovnaní s tými, ktorí užívali nižšiu dávku, v dlhodobom pokračovaní pediatrického klinického skúšania (pozri nižšie Pediatrická populácia – *Pľúcna artériová hypertenzia* – Údaje z dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania).

Toto klinické skúšanie bolo randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie s paralelnými skupinami u 385 dospelých s PAH. Pacienti boli náhodne zaradení, v pomere 1 : 1 : 1, do jednej z troch dávkovacích skupín (5 mg TID (4-násobne nižšia ako odporúčaná dávka), 20 mg TID (odporúčaná dávka) a 80 mg TID (4-násobok odporúčanej dávky)). Celkovo sa väčšina účastníkov predtým neliečila na PAH (83,4 %). U väčšiny účastníkov bola etiológia PAH idiopatická (71,7 %). Najčastejšia bola funkčná trieda III podľa WHO (57,7 % účastníkov). Všetky tri liečené skupiny boli dobre vyvážené vo vzťahu k východiskovým demografickým údajom kategórií podľa anamnézy liečby PAH a etiológie PAH, ako aj podľa funkčných tried WHO.

Miery mortality boli 26,4 % (n = 34) pre dávku 5 mg TID, 19,5 % (n = 25) pre dávku 20 mg TID a 14,8 % (n = 19) s dávkou 80 mg TID.

Pediatrická populácia

Pľúcna artériová hypertenzia

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní porovnávajúcom paralelné skupiny s rôznym rozsahom dávok bolo celkovo liečených celkovo 234 pacientov vo veku od 1 do 17 rokov. Pacienti (38 % mužov a 62 % žien) mali telesnú hmotnosť ≥ 8 kg a primárnu pľúcnu hypertenziu (PPH) [33 %] alebo sekundárnu pľúcnu artériovú hypertenziu (PAH) k vrodenej srdcovej chybe [systémovo-pľúcny skrat 37 %, chirurgická korekcia 30 %]. V tomto klinickom skúšaní 63 z 234 (27 %) pacientov malo < 7 rokov (z nich nízku dávku sildenafilu užívali = 2; strednú dávku = 17; vysokú dávku = 28; placebo = 16 pacienti) a 171 z 234 (73 %) pacientov malo 7 rokov a viac (z nich nízku dávku sildenafilu užívali = 40; strednú dávku = 38; a vysokú dávku = 49, placebo = 44 pacienti). Najviac pacientov malo na začiatku liečby funkčný stupeň I podľa WHO (75/234, 32 %) alebo II (120/234, 51 %); menej pacientov malo funkčný stupeň III (35/234, 15 %) alebo IV (1/234, 0,4 %); a niekoľko pacientov (3/234, 1,3 %) malo funkčný stupeň podľa WHO neznámy.

Pacienti boli bez špecifickej PAH liečby a užívanie prostacyklínu, analógov prostacyklínu a antagonistov endotelínového receptora a ani doplnková liečba arginínom, nitráty, alfablokátory a silné CYP450 3A4 inhibítory neboli povolené.

Primárnym cieľom klinického skúšania bolo posúdiť účinnosť 16-týždňovej chronickej liečby perorálnym sildenafilom u detí a dospievajúcich zameranej na zlepšenie tolerancie fyzickej záťaže meranej spiroergometrickým testom (Cardiopulmonary Exercise Test, CPET) u pacientov, ktorí boli v rámci ich vývoja schopný test vykonať (n = 115). Sekundárne ciele zahŕňali hemodynamické monitorovanie, hodnotenie symptómov, funkčný stupeň podľa WHO, zmenu základnej liečby a meranie kvality života.

Pacienti boli zaradení do jednej z troch skupín liečených sildenafilom v dávkovacej schéme s nízkou (10 mg), strednou (10 – 40 mg) alebo vysokou dávkou (20 – 80 mg) Revatia podávanou trikrát denne alebo s placebom. Aktuálne dávky podávané v danej skupine boli závislé od telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). Podiel pacientov užívajúcich na začiatku klinického skúšania podporné lieky (antikoagulanciá, digoxín, blokátory kalciového kanála, diuretiká a/alebo kyslík) bol podobný v kombinovanej skupine pacientov liečených sildenafilom (47,7 %) a v skupine pacientov liečených placebom (41,7 %).

Primárnym cieľom v skupinách s kombinovanou dávkou bola percentuálna zmena spotreby kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) od začiatku liečby po 16. týždeň korigovaná voči placebo, hodnotená

spiroergometrickým (CPET) testom (tabuľka 2). Celkovo 106 z 234 pacientov (45 %) bolo hodnotiteľných CPET testom, tento počet zahŕňal deti vo veku ≥ 7 rokov a deti vývojovo schopné vykonať test. Deti vo veku < 7 rokov (užívajúce kombinovanú dávku sildenafilu = 47; placebo = 16) boli hodnotiteľné len pre sekundárne ciele. Priemerné hodnoty spotreby kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) na začiatku klinického skúšania boli porovnateľné vo všetkých skupinách pacientov liečených sildenafilom (17,37 až 18,03 ml/kg/min) a mierne zvýšené v skupine pacientov liečených placebom (20,02 ml/kg/min). Výsledky hlavnej analýzy (skupiny s kombinovanou dávkou vs. placebo) neboli štatisticky signifikantné ($p = 0,056$) (pozri tabuľku 2). Odhadovaný rozdiel medzi strednou dávkou sildenafilu a placebom bol 11,33 % (95 % CI: 1,72 až 20,94) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: % zmena VO_2 oproti vstupnému vyšetreniu, korigovaná voči placebu

Liečebná skupina	Odhadovaný rozdiel	95 % interval spoľahlivosti
Nízka dávka (n = 24)	3,81	-6,11, 13,73
Stredná dávka (n = 26)	11,33	1,72, 20,94
Vysoká dávka (n = 27)	7,98	-1,64, 17,60
Skupiny s kombinovanou dávkou (n = 77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n = 29 pre skupinu s placebom

Odhady založené na ANCOVA s úpravami pre kovarianty vrcholovej VO_2 na začiatku klinického skúšania, etiologie a telesnej hmotnosti.

Zlepšenie závislé od dávky bolo pozorované u indexovanej pľúcnej vaskulárnej rezistencie (Pulmonary vascular resistance index, PVRI) a stredného tlaku v pľúcnici (Mean pulmonary arterial pressure, mPAP). V oboch skupinách pacientov so strednou a vysokou dávkou sildenafilu sa pozorovalo zníženie PVRI v porovnaní s placebom o 18 % (95 % CI: 2 % až 32 %) a o 27 % (95 % CI: 14 % až 39 %), zatiaľ čo v skupine pacientov s nízkou dávkou nebol pozorovaný signifikantný rozdiel oproti placebu (rozdiel 2 %). V skupinách pacientov s vysokou a strednou dávkou boli zobrazené zmeny mPAP od začiatku sledovania v porovnaní s placebom o -3,5 mmHg (95 % CI: -8,9, 1,9) a o -7,3 mmHg (95 % CI: -12,4, -2,1), zatiaľ čo v skupine pacientov s nízkou dávkou sa pozorovala malá zmena oproti placebu (zmena o 1,6 mmHg). Zlepšenie sa pozorovalo pri srdcovom indexe vo všetkých troch skupinách so sildenafilom v porovnaní s placebom, a to o 10 %, 4 % a 15 % v skupine s nízkou, strednou a vysokou dávkou.

Signifikantné zlepšenie funkčného stupňa sa preukázalo len u pacientov v skupine s vysokou dávkou v porovnaní s placebom. Pomery šancí v skupinách pacientov liečených sildenafilom v nízkej, strednej a vysokej dávke v porovnaní s placebom boli 0,6 (95 % CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % CI: 0,75, 6,69) a 4,52 (95 % CI: 1,56, 13,10).

Údaje z dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania

Z 234 pediatrických pacientov liečených v krátkodobom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, vstúpilo 220 pacientov do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania. Pacienti, ktorým bolo v krátkodobom klinickom skúšaní podávané placebo, boli náhodne zaradení do liečby sildenafilom. Pacienti s hmotnosťou ≤ 20 kg boli zaradení do skupín so strednou alebo vysokou dávkou (1:1) a pacienti s hmotnosťou > 20 kg boli zaradení do skupín s nízkou, strednou alebo vysokou dávkou (1:1:1). Z celkového počtu 229 pacientov, ktorí dostávali sildenafil, bolo v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou 55, 74 a 100 pacientov. Počas krátkodobého a dlhodobého klinického skúšania sa celkové trvanie liečby od začiatku dvojitého zaslepenia u jednotlivých pacientov pohybovalo v rozmedzí 3 až 3 129 dní. V liečebnej skupine so sildenafilom bolo stredné trvanie liečby 1 696 dní (s výnimkou 5 pacientov, ktorí v dvojito zaslepenom klinickom skúšaní dostávali placebo a neboli liečení v dlhodobom pokračovacom klinickom skúšaní).

Odhady prežívania po 3 rokoch pomocou Kaplanových-Meierových kriviek u pacientov s hmotnosťou > 20 kg na začiatku sledovania boli 94 %, 93 % a 85 % v skupinách s nízkou, strednou a vysokou

dávkou; u pacientov s hmotnosťou ≤ 20 kg na začiatku sledovania boli odhady prežívania v skupinách so strednou a vysokou dávkou 94 % a 93 % (pozri časti 4.4 a 4.8).

Počas klinického skúšania bolo hlásených celkovo 42 úmrtí, či už v období počas liečby alebo hlásených v rámci ďalšieho sledovania prežívania. K 37 úmrtiam došlo pred rozhodnutím Výboru pre monitorovanie údajov postupne redukovať dávkovanie u pacientov na nižšie dávky na základe pozorovanej nerovnováhy úmrtnosti pri zvýšených dávkach sildenafilu. Z týchto 37 úmrtí bol počet úmrtí (%) v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) a 22/100 (22 %). Následne bolo hlásených ďalších 5 úmrtí. Príčiny úmrtí boli v súvislosti s PAH. U pediatrických pacientov s PAH sa nesmú používať vyššie než odporúčané dávky (pozri časti 4.2, a 4.4).

Spotreba kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) bola hodnotená 1 rok po začatí placebom kontrolovanom klinickom skúšaní. Z pacientov liečených sildenafilom, ktorí boli v rámci svojho stupňa vývoja schopní vykonať spiroergometrické vyšetrenie CPET, 59/114 pacientov (52 %) nepreukázalo žiadne zhoršenie vrcholovej VO_2 oproti začiatku liečby sildenafilom. Podobne 191 z 229 pacientov (83 %), ktorí užívali sildenafil, si podľa posúdenia po 1 roku buď uchovalo, alebo zlepšilo svoj funkčný stupeň podľa WHO.

Pretrvávajúca pľúcna hypertenzia novorodencov

Randomizované, dvojito zaslepené, dvojramenné, placebom kontrolované klinické skúšanie v paralelných skupinách sa uskutočnilo u 59 novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN) alebo s hypoxickým respiračným zlyhaním (*hypoxic respiratory failure*, HRF) a s rizikom PPHN s indexom oxygenácie (OI) >15 a <60 . Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť sildenafilu i.v., keď sa používa spolu s inhaláciou oxidu dusnatého (iNO) v porovnaní s iNO samotným.

Primárnymi koncovými spolu-ukazovateľmi boli miera zlyhania liečby, definovaná ako potreba doplnujúcej liečby zameranej na PPHN, potreba mimotelovej membránovej oxygenácie (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) alebo úmrtie počas klinického skúšania; a čas do liečby iNO po i.v. podaní skúmaného lieku u pacientov, u ktorých liečba nezlyhala. Rozdiel v miere zlyhania liečby medzi dvoma liečenými skupinami nebol štatisticky významný (27,6 % v skupine iNO + i.v. sildenafil a 20,0% v iNO + placebo). U pacientov, u ktorých nezlyhala liečba, bol priemerný čas do podania iNO liečby po i.v. podaní skúmaného lieku rovnaký v oboch liečených skupinách, približne 4,1 dňa.

V skupine liečenej iNO + i.v. sildenafil sa zaznamenali nežiaduce udalosti v dôsledku liečby u 22 (75,9 %) a závažné nežiaduce udalosti u 7 (24,1 %) účastníkov; v skupine liečenej iNO + placebo sa zaznamenali nežiaduce udalosti v dôsledku liečby u 19 (63,3 %) a závažné nežiaduce udalosti u 2 (6,7 %) účastníkov. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami v dôsledku liečby v skupine liečenej iNO + i.v. sildenafil boli hypotenzia (8 [27,6 %] účastníkov), hypokaliémia (7 [24,1 %] účastníkov), anémia a syndróm z vysadenia lieku (každý u 4 [13,8 %] účastníkov) a bradykardia (3 [10,3 %] účastníci); v skupine liečenej iNO + placebo sa zaznamenali pneumotorax (4 [13,3 %] účastníci), anémia, edém, hyperbilirubinémia, zvýšený C-reaktívny proteín a hypotenzia (každý u 3 [10,0 %] účastníkov) (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Sildenafil sa rýchlo vstrebáva. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú do 30 – 120 minút (v priemere 60 minút) po perorálnom užití lieku nalačno. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 41 % (v rozmedzí 25 – 63 %). Pri perorálnom podávaní sildenafilu trikrát denne sa zvyšuje hodnota AUC a C_{max} úmerne dávke v rozmedzí 20 – 40 mg. Pri perorálnom podávaní 80 mg sildenafilu trikrát denne sa pozorovalo väčšie ako dávkovo úmerné zvýšenie jeho plazmatických hladín. Biologická dostupnosť sildenafilu po perorálnom podaní 80 mg trikrát denne bola u pacientov

s pľúcnou artériovou hypertenziou v priemerne o 43 % (90 % IS: 27 % - 60 %) vyššia v porovnaní s nižšími dávkami.

Ak sa sildenafil užíva súbežne s jedlom, rýchlosť absorpcie sa zníži, pričom priemerné oneskorenie t_{max} je 60 minút a priemerné zníženie C_{max} je 29 %, avšak rozsah absorpcie nie je významne ovplyvnený (AUC je znížená o 11 %).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) sildenafilu je 105 l, čo naznačuje distribúciu do tkanív. Pri perorálnom podávaní 20 mg sildenafilu trikrát denne sú jeho priemerné maximálne celkové plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave približne 113 ng/ml. Sildenafil a jeho hlavný cirkulujúci N-desmetylm metabolit sa viaže v 96 % na plazmatické bielkoviny. Väzba na bielkoviny nie je závislá od celkových koncentrácií lieku.

Biotransformácia

Sildenafil je metabolizovaný predovšetkým hepatálnymi mikrozomálnymi izoenzýmami CYP3A4 (hlavná metabolická cesta) a CYP2C9 (vedľajšia metabolická cesta). Hlavný cirkulujúci metabolit sildenafilu je výsledkom N-demetylácie sildenafilu. Tento metabolit má profil selektivity pre fosfodiesterázu podobný sildenafilu a účinnosť *in vitro* na PDE5 približne 50 % v porovnaní s materským liečivom. N-desmetylm metabolit je ďalej metabolizovaný a terminálny polčas je približne 4 h. U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou plazmatické koncentrácie N-desmetylm metabolitu predstavujú približne 72 % koncentrácie sildenafilu pri podávaní 20 mg trikrát denne (čo sa premieňa do 36 % podielu na farmakologickom účinku sildenafilu). Následné ovplyvnenie účinnosti nie je známe.

Eliminácia

Celkový telový klírens sildenafilu je 41 l/h a terminálny fázový polčas 3 – 5 h. Tak po perorálnom, ako aj po intravenóznom podaní sa sildenafil vylučuje vo forme metabolitov predovšetkým do stolice (približne 80 % podanej perorálnej dávky) a v menšej miere do moču (približne 13 % podanej perorálnej dávky).

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší pacienti

U zdravých starších dobrovoľníkov (65-ročných a starších) bol znížený klírens sildenafilu, čo viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií sildenafilu a aktívneho N-desmetylm metabolitu o približne 90 % v porovnaní s hodnotami u mladších zdravých dobrovoľníkov (18 – 45-ročných). Vzhľadom na rozdiely vo väzbe na plazmatické bielkoviny, ktoré sú podmienené vekom, bolo zodpovedajúce zvýšenie plazmatických koncentrácií voľného sildenafilu približne 40 %.

Renálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s ľahkým a stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30 – 80 ml/min) nebola zmenená farmakokinetika sildenafilu po podaní jednorazovej perorálnej dávky 50 mg. U dobrovoľníkov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bol klírens sildenafilu znížený a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poškodenia funkcie obličiek, sa AUC zvýšila o 100 % a C_{max} o 88 %. Okrem toho hodnoty AUC a C_{max} N-desmetylm metabolitu sa signifikantne zvýšili o 200 % a o 79 % u jedincov s ťažkým poškodením funkcie obličiek v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek.

Hepatálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s ľahkou a stredne ťažkou cirhózou pečene (stupeň A a B podľa Childovho-Pughovho skóre) sa klírens sildenafilu znížil a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poškodenia funkcie pečene, sa AUC zvýšila o 85 % a C_{max} o 47 %. Navyše hodnoty AUC a C_{max} pre N-desmetylm metabolit boli signifikantne vyššie o 154 %, resp. o 87 % u pacientov s cirhózou pečene v porovnaní s jedincami s normálnymi pečevnými funkciami. Farmakokinetika sildenafilu u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene nebola študovaná.

Populačná farmakokinetika

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou boli priemerné rovnovážne koncentrácie pri sledovaných dávkach 20 – 80 mg trikrát denne o 20 – 50 % vyššie než v porovnávanej skupine zdravých dobrovoľníkov. C_{max} dosiahla dvojnásobnú hodnotu oproti zdravým dobrovoľníkom. Oba výsledky napovedajú, že pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou majú oproti zdravým dobrovoľníkom nižší klírens a/alebo vyššiu biologickú dostupnosť sildenafilu *per os*.

Pediatrická populácia

Z analýzy farmakokinetického profilu sildenafilu u pacientov zaradených do pediatrických klinických skúšaní sa telesná hmotnosť ukázala ako dobrý prediktor expozície lieku u detí. Odhadované hodnoty polčasu koncentrácie sildenafilu v plazme sa pohybovali v rozmedzí 4,2 až 4,4 hodiny u pacientov s hmotnosťou v rozmedzí od 10 do 70 kg a neukázali žiadne rozdiely, ktoré by sa javili ako klinicky relevantné. Odhadovaná C_{max} po perorálnom podaní jednorazovej dávky sildenafilu 20 mg pre pacientov s hmotnosťou 70, 20 a 10 kg bola 49, 104 a 165 ng/ml. Odhadovaná C_{max} po perorálnom podaní jednorazovej dávky sildenafilu 10 mg pre pacientov s hmotnosťou 70, 20 a 10 kg bola 24, 53 a 85 ng/ml. Odhadovaný T_{max} bol približne 1 hodina a bol takmer nezávislý od telesnej hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U mláďat potkanov, ktoré boli pre- a postnatálne liečené sildenafilom v dávke 60 mg/kg, sa pozoroval menší počet mláďat vo vrhu, nižšia hmotnosť mláďat v 1. deň a znížené prežívanie do 4. dňa pri expozíciách, ktoré boli približne 50-násobkom očakávanej expozície u človeka pri dávke 20 mg trikrát denne. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

U zvierat neboli pri klinicky relevantných expozíciách pozorované žiadne nežiaduce reakcie s možným významom pre klinické použitie, ktoré by neboli tiež pozorované v klinických skúšaníach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza
Hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý)
Sodná soľ kroskarmelózy
Stearát horečnatý

Filmová vrstva:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Monohydrát laktózy
Triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/hliníkové blistre s 90 tabletami

Veľkosť balenia 90 tabliet v papierovej škatuľke.

90 x 1 tableta v PVC/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

PVC/hliníkové blistre s 300 tabletami.

Veľkosť balenia 300 tabliet v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/05/318/001

EU/1/05/318/004

EU/1/05/318/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. októbra 2005

Dátum posledného predĺženia: 23. septembra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Revatio 0,8 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 0,8 mg sildenafilu (vo forme citrátu). Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 12,5 ml roztoku (10 mg sildenafilu, vo forme citrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Revatio injekčný roztok je určený na liečbu dospelých pacientov (≥ 18 rokov) s pľúcnou artériovou hypertenziou, ktorým bolo predpísané perorálne Revatio a ktorí sú dočasne neschopní užívať perorálne lieky, ale inak sú klinicky a hemodynamicky stabilizovaní.

Revatio (perorálne) je indikované na liečbu dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou, klasifikovanou ako funkčný stupeň II a III podľa WHO, za účelom zlepšenia tolerancie fyzickej záťaže. Účinnosť sa potvrdila pri primárnej pľúcnej hypertenzii a pľúcnej hypertenzii spojenej s ochorením spojivového tkaniva.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pľúcnej arteriálnej hypertenzie. V prípade zhoršenia klinického stavu napriek liečbe Revatiom, treba zvážiť alternatívne možnosti liečby.

Revatio injekčný roztok sa má podávať pacientom, ktorým už bolo predpísané perorálne Revatio, ako náhrada perorálneho podávania za podmienok, kedy nie sú dočasne schopní užívať Revatio perorálne.

Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 12,5 ml (10 mg) TID neboli stanovené.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je 10 mg (zodpovedajúca 12,5 ml) trikrát denne podávaná ako intravenózna bolusová injekcia (pozri časť 6.6).

Predpokladá sa, že dávka 10 mg Revatia injekčného roztoku zabezpečí expozíciu sildenafilu a jeho N-desmetylm metabolitu a farmakologické účinky porovnateľné s účinkami 20 mg perorálnej dávky.

Pacienti užívajúci iné lieky

Vo všeobecnosti sa má akákoľvek úprava dávky vykonávať až po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika. Úprava znížením dávky na 10 mg dvakrát denne sa má zvážiť, keď sa sildenafil podáva pacientom, ktorí už užívajú inhibítory CYP3A4, ako sú erytromycín alebo sachinavir. Úprava

znížením dávky na 10 mg jedenkrát denne sa odporúča v prípade súbežného podávania so silnejšími inhibítormi CYP3A4 klaritromycínom, telitromycínom a nefazodónom. Pre použitie sildenafilu s najsilnejšími inhibítormi CYP3A4, pozri časť 4.3. Úpravy dávky sildenafilu sa môžu vyžadovať, keď sa podáva s induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávky sa nevyžaduje u starších pacientov. Podľa nameraných vzdialeností pri 6-minútovej chôdzi by klinická účinnosť mohla byť menšia u starších pacientov.

Poškodenie funkcie obličiek

Úprava začiatkovej dávky sa nevyžaduje u pacientov s poškodením funkcie obličiek, vrátane ťažkého poškodenia funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). Úprava znížením dávky na 10 mg dvakrát denne sa má zvážiť po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, len ak liečba nie je dobre tolerovaná.

Poškodenie funkcie pečene

Úprava začiatkovej dávky sa nevyžaduje u pacientov s poškodením funkcie pečene (stupeň A a B podľa Childovho-Pughovho skóre). Úprava znížením dávky na 10 mg dvakrát denne sa má zvážiť po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, len ak liečba nie je dobre tolerovaná.

Revatio je kontraindikované u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (stupeň C podľa Childovho-Pughovho skóre) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Revatio injekčný roztok sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. U novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov sa sildenafil nesmie používať nad rámec schválených indikácií, pretože riziká prevažujú nad prínosmi (pozri časť 5.1).

Prerušenie liečby

Obmedzené údaje naznačujú, že náhle prerušenie liečby perorálnym Revatiom nie je spojené s následným zhoršením pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Aby sa však predišlo možnému výskytu náhleho zhoršenia klinického stavu počas vynechania liečby, má sa zvážiť postupná redukcia dávok. Počas prerušenia liečby sa odporúča intenzívne monitorovanie stavu.

Spôsob podávania

Revatio injekčný roztok je určený na intravenózne použitie ako bolusová injekcia. Pokyny na použitie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na sildenafil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého (ako napríklad amylnitritom) alebo s nitrátmi v akejkoľvek forme v dôsledku hypotenzívneho účinku nitrátov (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie PDE5 inhibítorov, vrátane sildenafilu, so stimulátormi guanylátyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Kombinácia s najsilnejšími z inhibítorov CYP3A4 (napr. ketokonazolom, itraconazolom, ritonavírom) (pozri časť 4.5).

Pacienti, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku nearteriovej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu

na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť sildenafilu sa nesledovala u nasledovných podskupín pacientov, a preto je jeho použitie u nich kontraindikované:

ťažké poškodenie funkcie pečene,

nedávno prekonaná cievna mozgová príhoda alebo infarkt myokardu,

ťažká hypotenzia (tlak krvi < 90/50 mmHg) na začiatku liečby.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o *i.v.* podaní sildenafilu klinicky alebo hemodynamicky nestabilným pacientom. Preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča.

Účinnosť Revatia u pacientov s ťažkou pľúcnou artériovou hypertenziou (funkčný stupeň IV) nebola potvrdená. Ak dôjde k zhoršeniu klinického stavu, má sa zvážiť použitie liečby odporúčanej pre ťažký stupeň ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2).

Pomer prínosu/rizika liečby sildenafilom nebol stanovený u pacientov s funkčným stupňom I pľúcnej artériovej hypertenzie podľa WHO.

Klinické skúšania so sildenafilom sa vykonali u foriem pľúcnej artériovej hypertenzie spojenej s primárnym (idiopatickým) ochorením spojivového tkaniva alebo s formami PAH spojenými s vrodenou chorobou srdca (pozri časť 5.1). Použitie sildenafilu u iných foriem PAH sa neodporúča.

Retinis pigmentosa

Bezpečnosť sildenafilu sa neštudovala u pacientov s hereditárnymi degeneratívnymi ochoreniami retiny, ako sú *retinitis pigmentosa* (menšina z týchto pacientov má genetickú poruchu retinálnej fosfodiesterázy), a preto sa jeho použitie neodporúča.

Vazodilatačné pôsobenie

Pri predpisovaní sildenafilu má lekár dôkladne zvážiť, či pacient netrpí takým základným ochorením, ktorého priebeh by mohli mierne až stredne silné vazodilatačné účinky sildenafilu nepriaznivo ovplyvniť, napríklad u pacientov s hypotenziou, pacientov s hypovolémiou, so závažnou obštrukciou výtokovej časti ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Po uvedení sildenafilu určeného na erektilnú dysfunkciu u mužov na trh boli v časovej súvislosti s užitím sildenafilu hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu, nestabilnej angíny pectoris, náhlejšej srdcovej smrti, komorovej arytmie, cerebrovaskulárnej hemorágie, tranzitórneho ischemického ataku, hypertenzie a hypotenzie. U väčšiny týchto pacientov, ale nie u všetkých, boli prítomné už existujúce kardiovaskulárne rizikové faktory. Mnohé z týchto hlásených príhod vznikli počas sexuálneho styku alebo krátko po ňom a niekoľko z nich sa vyskytlo krátko po užití sildenafilu, ale bez sexuálnej aktivity. Nie je možné určiť, či tieto príhody priamo súvisia s uvedenými alebo inými faktormi.

Priapizmus

Sildenafil sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anatomickou deformáciou penisu (ako angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré predisponujú k priapizmu (ako kosáčikovitá anémia, mnohonásobný myelóm alebo leukémia).

Po uvedení sildenafilu na trh boli hlásené predĺžené erekcie a priapizmus. V prípade, že erekcia trvá dlhšie ako 4 hodiny, má pacient ihneď vyhľadať lekársku pomoc. Ak priapizmus nie je liečený okamžite, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a trvalej strate potencie (pozri časť 4.8).

Vazo-okluzívna kríza u pacientov s kosáčikovitou anémiou

Sildenafil sa nemá používať u pacientov so sekundárnou pľúcnou hypertenziou pri kosáčikovitej anémii. V klinickom skúšaní bol počet vazookluzívnych kríz vyžadujúcich hospitalizáciu hlásený častejšie u pacientov, ktorí užívali Revatio ako u tých, ktorí boli na placebe, čo viedlo k predčasnému ukončeniu klinického skúšania.

Udalosti súvisiace so zrakom

V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne hlásené prípady porúch zraku. V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne a v observačnom klinickom skúšaní hlásené prípady zriedkavého ochorenia, neartériovej prednej ischemickej neuropatie zrkovitého nervu (pozri časť 4.8).

V prípade akékoľvek náhle poruchy videnia sa má liečba ukončiť a zvážiť alternatívna liečba (pozri časť 4.3).

Alfa-blokátory

Opatrnosť sa odporúča, keď sa sildenafil podáva pacientom liečeným alfablokátorom, keďže súbežné podávanie môže viesť k symptomatickej hypotenzii u vnímavých jedincov (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť hemodynamicky stabilizovaní liečbou alfablokátormi ešte pred začatím liečby sildenafilom, aby sa minimalizovalo riziko vzniku posturálnej hypotenzie. Lekár má informovať pacientov, ako postupovať pri objavení sa príznakov posturálnej hypotenzie.

Poruchy krvácania

Štúdie *in vitro* s ľudskými krvnými doštičkami naznačujú, že sildenafil potencuje antiagregačný účinok nitroprusidu sodného. Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti podania sildenafilu pacientom s poruchami krvácania alebo s aktívnym peptickým vredom. Preto sa má sildenafil u týchto pacientov podávať iba po dôslednom zvážení prínosu a rizika liečby.

Antagonisty vitamínu K

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou môže existovať potenciálne zvýšené riziko krvácania, keď sa liečba sildenafilom zavedie u pacientov, ktorí už užívajú antagonistu vitamínu K, zvlášť u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou ako sekundárnym ochorením pri ochorení spojivového tkaniva.

Venookluzívne ochorenie

Nie sú dostupné údaje o použití sildenafilu u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou spojenou s pľúcnym venookluzívnym ochorením. Avšak boli hlásené prípady život ohrozujúceho edému pľúc pri liečbe vazodilatátormi (hlavne prostacyklínom) u týchto pacientov. Z toho vyplýva, že ak sa u pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorým bol podaný sildenafil, objavia znaky edému pľúc, má sa zvážiť možnosť súčasného výskytu venookluzívnej choroby.

Použitie sildenafilu s bosentanom

Účinnosť sildenafilu u pacientov liečených bosentanom nebola presvedčivo preukázaná (pozri časti 4.5 a 5.1).

Súbežné používanie s inými inhibítormi PDE5

Bezpečnosť a účinnosť sildenafilu pri súbežnom podávaní s inými PDE5 inhibítormi, vrátane Viagry, u pacientov s PAH nebola študovaná a takéto súbežné používanie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže nebolo inak vopred špecifikované, liekové interakčné klinické skúšania s perorálnym sildenafilom sa vykonali u zdravých dospelých jedincov mužského pohlavia. Tieto výsledky sa vzťahujú aj na iné populácie a cesty podania.

Účinky iných liekov na intravenózne sildenafil

Predpoklady založené na farmakokinetickom modeli naznačujú, že liekové interakcie s inhibítormi CYP3A4 by sa mali vyskytovať zriedkavejšie ako interakcie pozorované po podaní perorálneho sildenafilu. U intravenózneho sildenafilu sa v porovnaní s perorálnym sildenafilom očakáva znížená závažnosť interakcie, pretože interakcie v prípade perorálneho sildenafilu sú, aspoň čiastočne, podmienené jeho prvým prechodom pečeňou.

Účinky iných liekov na perorálny sildenafil

Štúdie in vitro

Sildenafil je v rozhodujúcej miere metabolizovaný izoformami 3A4 (hlavná metabolická cesta) a 2C9 (vedľajšia metabolická cesta) cytochrómu P450 (CYP). Inhibítory týchto izoenzýmov môžu preto znížiť klírens sildenafilu, zatiaľ čo induktory týchto izoenzýmov môžu klírens sildenafilu zvýšiť. Tieto odporúčania, pozri časti 4.2 a 4.3.

Štúdie in vivo

Hodnotilo sa súbežné podávanie perorálneho sildenafilu a intravenózneho epoprostenolu (pozri časti 4.8 a 5.1).

V kontrolovaných klinických skúšaní nebola sledovaná účinnosť a bezpečnosť sildenafilu súbežne podávaného s inými terapeutickými modalitami na pľúcnu artériovú hypertenziu (napr. ambrisentanom, iloprostom). Preto sa v prípade súbežného podávania odporúča opatrnosť.

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou sa neskúmala bezpečnosť a účinnosť sildenafilu, ak sa podávalo súbežne s PDE5 inhibítormi (pozri časť 4.4).

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinických skúšaní týkajúcich sa pľúcnej artériovej hypertenzie ukázala pokles klírensu sildenafilu a/alebo zvýšenie jeho biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, ak sa podával súbežne so substrátmi CYP3A4, resp. súbežne s kombináciou substrátov CYP3A4 a betablokátorov. Toto boli jediné faktory, ktoré štatisticky signifikantne ovplyvnili farmakokinetiku perorálneho sildenafilu u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Expozícia sildenafilu u pacientov užívajúcich substráty CYP3A4 bola vyššia o 43 % a u pacientov užívajúcich kombináciu substrátov CYP3A4 a betablokátorov bola vyššia o 66 %, v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali tieto skupiny liekov. Expozícia sildenafilu bola 5-krát vyššia pri perorálnej dávke 80 mg trikrát denne v porovnaní s expozíciou pri perorálnej dávke 20 mg trikrát denne. Toto rozpätie koncentrácií zahŕňa zvýšenie expozície sildenafilu pozorované v špecificky zostavených interakčných klinických skúšaní s inhibítormi CYP3A4 (s výnimkou najsilnejších inhibítorov CYP3A4, napr. ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru).

Zdá sa, že induktory CYP3A4 majú podstatný vplyv na farmakokinetiku perorálneho sildenafilu u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou, čo bolo potvrdené aj *in vivo* štúdiou sledujúcou interakcie s induktorom CYP3A4 bosentanom.

Súbežné podávanie bosentanu (stredne silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a pravdepodobne CYP2C19) 125 mg dvakrát denne s perorálnym sildenafilom 80 mg trikrát denne (v rovnovážnom stave), ktoré sa súbežne podávali zdravým dobrovoľníkom počas 6 dní, viedlo k poklesu AUC sildenafilu o 63 %.

Populačná farmakokinetická analýza údajov týkajúcich sa sildenafilu z klinických skúšaní s dospelými pacientmi s PAH vrátane 12-týždňového klinického skúšania na posúdenie účinnosti a bezpečnosti sildenafilu podávaného perorálne v dávke 20 mg trikrát denne po pridaní k stabilnej dávke bosentanu (62,5 mg – 125 mg dvakrát denne) ukázala pokles expozície sildenafilu pri súbežnom podávaní s bosentanom podobný tomu, ktorý sa pozoroval u zdravých dobrovoľníkov (pozri časti 4.4 a 5.1).

Účinnosť sildenafilu musí byť presne monitorovaná u pacientov, ktorí súbežne užívajú silné induktory CYP3A4, ako sú karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník a rifampicín.

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteáz, ritonaviru, ktorý je veľmi silný inhibítor cytochrómu P450, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne) a perorálneho sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) viedlo k 300 % (4-násobnému) vzostupu C_{max} sildenafilu a k 1 000 % (11-násobnému) vzostupu AUC sildenafilu v plazme. Po uplynutí 24 hodín boli plazmatické koncentrácie sildenafilu ešte stále približne 200 ng/ml, v porovnaní s približne 5 ng/ml, ak bol sildenafil podaný samostatne. Tieto údaje sú v súlade s výraznými účinkami ritonaviru na široké spektrum substrátov P450. Vzhľadom na tieto farmakokinetické výsledky je súbežné podávanie sildenafilu a ritonaviru kontraindikované u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteáz, sachinaviru, inhibítora CYP3A4 v rovnovážnom stave (1 200 mg trikrát denne) a perorálneho sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) viedlo k 140 % vzostupu C_{max} sildenafilu a k 210 % vzostupu AUC sildenafilu. Sildenafil neovplyvňuje farmakokinetiku sachinaviru. Odporúčania pre dávkovanie, pozri časť 4.2.

Ak sa perorálny sildenafil podával jednorazovo v dávke 100 mg spolu s erytromycínom, stredne silným inhibítorom CYP3A4, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne 5 dní), zaznamenal sa 182 % vzostup systémovej expozície sildenafilu (AUC). Odporúčania pre dávkovanie, pozri časť 4.2. U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa nedokázal vplyv azitromycínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC, C_{max} , t_{max} , eliminačnú rýchlostnú konštantu alebo následne na polčas perorálneho sildenafilu alebo jeho hlavného cirkulujúceho metabolitu. Nevyžaduje sa úprava dávky. Pri súbežnom podávaní perorálneho sildenafilu (50 mg) a cimetidínu (800 mg), ktorý je inhibítorom cytochrómu P450 a nešpecifickým inhibítorom CYP3A4, zdravým dobrovoľníkom sa zaznamenal 56 % vzostup plazmatickej koncentrácie sildenafilu. Nevyžaduje sa úprava dávky.

Očakáva sa, že najsilnejšie z inhibítorov CYP3A4, ako sú ketokonazol a itraconazol, by mali mať podobné účinky ako ritonavir (pozri časť 4.3). V prípade inhibítorov CYP3A4, ako sú klaritromycín, telitromycín a nefazodón, sa očakáva účinok s intenzitou medzi ritonavírom a inhibítormi CYP3A4, ako sú sachinavir alebo erytromycín, predpokladá sa sedemnásobné zvýšenie expozície. Preto sa pri použití inhibítorov CYP3A4 odporúča úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou užívajúcich perorálny sildenafil ukázala, že súbežné podávanie betablokátorov v kombinácii so substrátmi CYP3A4 môže vyústiť do dodatočného zvýšenia expozície sildenafilu v porovnaní s podávaním samotných substrátov CYP3A4.

Grapefruitová šťava je slabým inhibítorom metabolizmu prostredníctvom CYP3A4 v črevnej stene a môže vyvolať mierny vzostup plazmatických hladín perorálneho sildenafilu. Nevyžaduje sa úprava dávky, ale súbežné užívanie sildenafilu s grapefruitovou šťavou sa neodporúča.

Biologická dostupnosť perorálneho sildenafilu nebola ovplyvnená podaním jednorazových dávok antacid (hydroxidu horečnatého/hydroxidu hlinitého).

Súbežné podávanie s perorálnymi kontraceptívmi (etinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg) neovplyvnilo farmakokinetiku perorálneho sildenafilu.

Nikorandil je hybrid aktivátora draslíkových kanálov a nitrátu. Vzhľadom na nitrátovú zložku má potenciál pre závažné interakcie so sildenafilom (pozri časť 4.3).

Účinky perorálneho sildenafilu na iné lieky

Štúdie in vitro

Sildenafil je slabým inhibítorom ($IC_{50} > 150 \mu\text{mol/l}$) izoforiem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450.

Nie sú žiadne údaje o interakcii sildenafilu s nešpecifickými inhibítormi fosfodiesterázy, ako sú teofylín alebo dipyridamol.

Štúdie in vivo

Nezaznamenali sa žiadne signifikantné interakcie perorálneho sildenafilu (50 mg) s tolbutamidom (250 mg) alebo s warfarínom (40 mg), liekmi, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C9.

Perorálny sildenafil nemal významný vplyv na expozíciu atorvastatínu (AUC zvýšené o 11 %), čo naznačuje, že sildenafil nemá klinicky významný účinok na CYP3A4.

Medzi sildenafilom (v jednotlivjej perorálnej dávke 100 mg) a acenokumarolom sa nepozorovali žiadne interakcie.

Perorálny sildenafil (50 mg) nepotencioval predĺženie času krvácania zapríčineného kyselinou acetylsalicylovou (150 mg).

Perorálny sildenafil (50 mg) nepotencioval hypotenzívny účinok alkoholu u zdravých dobrovoľníkov, ktorí mali priemernú maximálnu koncentráciu alkoholu v krvi 80 mg/dl.

V klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi vyvolal perorálny sildenafil v rovnovážnom stave (80 mg trikrát denne) zvýšenie AUC bosentanu o 50 % (125 mg dvakrát denne).

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinického skúšania s dospelými pacientmi s PAH na základnej liečbe bosentanom (62,5 mg – 125 mg dvakrát denne) ukázala zvýšenie (20 % (95 % CI: 9,8 – 30,8) AUC bosentanu pri súbežnom podávaní sildenafilu v rovnovážnom stave (20 mg trikrát denne) v menšom rozsahu ako to, ktoré sa pozorovalo u zdravých dobrovoľníkov, ktorým bol podávaný bosentan súbežne so sildenafilom v dávke 80 mg trikrát denne (pozri časti 4.4 a 5.1)

V špecifickom interakčnom klinickom skúšaní u pacientov s hypertenziou, ktorí súbežne užívali amlopidín s perorálnym sildenafilom (100 mg), sa zaznamenalo ďalšie zníženie systolického tlaku krvi v ľahu o 8 mmHg. Zodpovedajúce ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v ľahu bolo o 7 mmHg. Toto ďalšie zníženie tlaku krvi malo podobný rozsah, ako keď sa sildenafil podával zdravým dobrovoľníkom samostatne.

V troch špecifických liekových interakčných klinických skúšaniach sa pacientom s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) stabilizovanou na liečbe doxazosínom súbežne podával alfablokátor doxazosín (4 mg, resp. 8 mg) a perorálny sildenafil (25 mg, 50 mg alebo 100 mg). V týchto klinických skúšaniach sa u sledovanej populácie pozoroval dodatočný priemerný pokles systolického a diastolického tlaku krvi v ľahu o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, resp. 8/4 mmHg, ako aj dodatočný priemerný pokles tlaku krvi v stoji o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, resp. 4/5 mmHg. Keď sa sildenafil a doxazosín súbežne podávali pacientom stabilizovaným na liečbe doxazosínom, hlásenia o výskyte symptomatickej posturálnej hypotenzie u pacientov boli ojedinelé. Tieto zahŕňali závraty a stratu rovnováhy, ale nie synkopu. Súbežné podávanie sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory môže viesť u vnímavých jedincov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.4).

Sildenafil (100 mg v jednorazovej perorálnej dávke) neovplyvnil farmakokinetiku inhibítora HIV proteáz v rovnovážnom stave, sachinaviru, ktorý je substrátom/inhibítorom CYP3A4.

V súlade so známym účinkom sildenafilu na metabolickú cestu oxid dusnatý/cGMP (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil potencuje hypotenzívny účinok nitrátov, a preto je jeho súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súbežne s riociguátom. Klinické skúšania preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Perorálny sildenafil nemal klinicky významný vplyv na plazmatické hladiny perorálnych kontraceptív (etinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg).

Pridanie jednej dávky sildenafilu k sakubitrilu/valsartanu v rovnovážnom stave u pacientov s hypertenziou bolo spojené so signifikantne výraznejším znížením krvného tlaku v porovnaní s podávaním samotného sakubitrilu/valsartanu. Preto je potrebná opatrnosť pri začatí liečby sildenafilom u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom.

Pediatrická populácia

Interakčné klinické skúšania sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku a antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na nedostatok údajov o účinnosti Revatia u gravidných žien sa Revatio neodporúča užívať u žien v reprodukčnom veku, pokiaľ nepoužívajú súbežne vhodnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití sildenafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu a embryonálny/fetálny vývoj. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Vzhľadom na nedostatok údajov sa má Revatio používať u gravidných žien iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované klinické skúšania u dojčiacich žien. Údaje od jednej dojčiacej ženy naznačujú, že sildenafil a jeho aktívny metabolit, N-demetylsildenafil, sa vo veľmi malých množstvách vylučujú do materského mlieka. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje týkajúce sa nežiaducich účinkov u dojčených detí, ale nepredpokladá sa, že by požité množstvá spôsobovali nejaké nežiaduce účinky. Predpisujúci lekári majú starostlivo zvážiť klinickú potrebu matky užívať sildenafil a akékoľvek potenciálne nežiaduce účinky u dojčeného dieťaťa.

Fertilita

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Revatio má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže závrat a zmenené videnie boli hlásené v klinických skúšaniach so sildenafilom, pacienti predtým, ako budú viesť vozidlá a obsluhovať stroje, majú poznať, ako reagujú na podanie Revatia.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie vyplývajúce z použitia intravenózneho Revatia sú podobné tým, ktoré sú spojené s používaním perorálneho Revatia. Pretože existujú obmedzené údaje týkajúce sa použitia intravenózneho Revatia a keďže farmakokinetické modely predpokladajú, že liekové formy 20 mg perorálne a 10 mg intravenózne budú mať za následok podobné plazmatické hladiny, informácia o bezpečnosti intravenózneho Revatia sa opiera o skúsenosti s perorálnym Revatiom.

Intravenózne podávanie

Predpokladá sa, že Revatio injekčný roztok v dávke 10 mg má za následok celkový účinok, ktorý zodpovedá spoločnému pôsobeniu voľného sildenafilu a jeho N-desmetylmetabolitu a ich kombinovaný farmakologický účinok je porovnateľný s účinkom 20 mg perorálnej dávky.

Klinické skúšanie A1481262 bolo otvorené skúšanie s jedným centrom s jednorazovou dávkou, ktoré posudzovalo bezpečnosť, tolerabilitu a farmakokinetiku jednorazovej intravenózne dávky sildenafilu (10 mg) podanej vo forme bolusovej injekcie pacientom s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH), ktorí už boli stabilizovaní a užívali 3-krát denne perorálne Revatio 20 mg.

Celkovo 10 pacientov s PAH bolo zaradených do klinického skúšania a ukončilo ju. Priemerné zmeny systolického a diastolického tlaku krvi závislé od zmeny polohy a od času boli malé (< 10 mmHg) a vrátili sa na pôvodné hodnoty po 2 hodinách. S týmito zmenami neboli spojené žiadne symptómy hypotenzie. Priemerné zmeny vo frekvencii srdca boli klinicky nevýznamné. U 2 pacientov boli zaznamenané spolu 3 nežiaduce reakcie (začervenanie, flatulencia a návaly tepla). Jedna závažná nežiaduca reakcia bola hlásená u pacienta so závažnou ischemickou kardiomyopatiou, u ktorého došlo k fibrilácii komôr a úmrtiu 6 dní po skúšaní; Toto bolo posúdené ako nesúvisiace so skúšaným liekom.

Perorálne podávanie

V pivotnom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s Revatiom pri pľúcnej artériovej hypertenzii bolo 207 pacientov randomizovaných a liečených dávkami 20 mg, 40 mg alebo 80 mg perorálneho Revatia TID a 70 pacientov bolo randomizovaných na placebo. Liečba trvala 12 týždňov. Celková frekvencia prerušenia liečby u pacientov liečených sildenafilom v dávkach 20 mg, 40 mg a 80 mg TID bola 2,9 %, 3,0 % a 8,5 % v uvedenom poradí, v porovnaní s 2,9 % u placeba. Z 277 pacientov liečených v pivotnom klinickom skúšaní prešlo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania 259 pacientov. V ňom sa podávali dávky do 80 mg trikrát denne (4-krát vyššie ako odporúčaná dávka 20 mg trikrát denne) a po 3 rokoch 87 % zo 183 pacientov na skúmanej liečbe užívalo 80 mg Revatia TID.

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s Revatiom ako doplnkom k intravenóznemu epoprostenolu u pľúcnej artériovej hypertenzie bolo celkovo 134 pacientov liečených perorálnym Revatiom (s vopred stanoveným zvyšovaním dávky začínajúcim z 20 mg na 40 mg a potom na 80 mg trikrát denne podľa znášanlivosti) a epoprostenolom a 131 pacientov bolo liečených placebom a epoprostenolom. Dĺžka liečby bola 16 týždňov. Celková frekvencia prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov u pacientov liečených sildenafilom/epoprostenolom bola 5,2 % v porovnaní s 10,7 % u pacientov liečených placebom/epoprostenolom. Nedávno hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami, ktoré sa vyskytli oveľa častejšie v skupine so sildenafilom/epoprostenolom, bola okulárna hyperémia, rozmazané videnie, upchatý nos, nočné potenie, bolesť chrbta a suchosť v ústach. Známe nežiaduce účinky bolesti hlavy, návaly tepla, bolesti v končatinách a edém boli zaznamenané s vyššou frekvenciou u pacientov liečených sildenafilom/epoprostenolom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom/epoprostenolom. Z pacientov, ktorí ukončili úvodnú liečbu, prešlo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania 242 pacientov. V nej sa podávali dávky do 80 mg TID a po 3 rokoch 68 % zo 133 pacientov na skúmanej liečbe užívalo 80 mg Revatia TID.

V dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaní s perorálnym Revatiom boli nežiaduce účinky obyčajne mierne až stredne závažné. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami, ktoré sa vyskytli ($\geq 10\%$) u Revatia v porovnaní s placebom boli bolesti hlavy, návaly tepla, dyspepsia, hnačka a bolesť v končatinách.

V klinickom skúšaní hodnotiacom účinky rôznych úrovní dávok sildenafilu boli bezpečnostné údaje pre sildenafil 20 mg TID (odporúčaná dávka) a pre sildenafil 80 mg TID (4-násobok odporúčanej dávky) konzistentné s bezpečnostným profilom sildenafilu stanoveným v predchádzajúcich PAH klinických skúšaní u dospelých.

Zoznam nežiaducich reakcií usporiadaný do tabuľky

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u $> 1\%$ pacientov liečených Revatiom a boli častejšie ($> 1\%$ rozdiel) u Revatia v pivotnom klinickom skúšaní alebo v spoločnom súbore údajov z oboch placebom kontrolovaných klinických skúšaní pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie Revatiom v perorálnych dávkach 20, 40 alebo 80 mg TID, sú uvedené v tabuľke 1 nižšie podľa triedy a skupín frekvencií (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme

(z dostupných údajov)). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Hlásenia po uvedení lieku na trh sú uvedené kurzívou.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u dospelých s PAH z placebom kontrolovaných klinických skúšaní so sildenafilom a zo skúseností po uvedení lieku na trh

MedDRA trieda orgánových systémov (V.14.0)	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	
Časté	celulitída, chrípka, zápal priedušiek, zápal prínosových dutín, rinitída, gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	retencia tekutín
Psychické poruchy	
Časté	nespavosť, úzkosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	migréna, tremor, parestézie, pocit pálenia, hypestézia
Poruchy oka	
Časté	krvácanie do sietnice, poškodenie zraku, rozmazané videnie, fotofóbia, chromatopsia, cyanopsia, podráždenie očí, okulárna hyperémia
Neznáme	nearteritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION)*, oklúzia ciev sietnice*, poruchy v zornom poli*
Menej časté	zníženie zrakovej ostrosti, diplopia, neprirodzené pocity v oku
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	závrat
Neznáme	<i>náhla strata sluchu</i>
Poruchy ciev	
Veľmi časté	návaly tepla
Neznáme	<i>Hypotenzia</i>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	epistaxa, kašeľ, upchatý nos
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, dyspepsia
Časté	gastritída, gastroezofageálna refluxná choroba, hemoroidy, nafúknutie brucha, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	alopécia, erytém, nočné potenie
Neznáme	<i>vyrážka</i>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	bolesť v končatinách
Časté	myalgia, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Hematúria

MedDRA trieda orgánových systémov (V.14.0)	Nežiaduca reakcia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	penilné krvácanie, hematospermia, gynekomastia
Neznáme	<i>priapizmus, zvýšená erekcia</i>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	horúčka

* Tieto nežiaduce účinky/reakcie boli hlásené s neznámou frekvenciou u pacientov užívajúcich sildenafil na liečbu erektilnej dysfunkcie u mužov (MED).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi boli po podaní jednorazových perorálnych dávok do 800 mg nežiaduce reakcie podobné ako pri podaní nižších dávok, ale vyskytovali sa častejšie a boli závažnejšie. Jednorazové perorálne dávky 200 mg viedli k vyššiemu výskytu nežiaducich reakcií (bolesť hlavy, návaly, závrat, dyspepsia, nazálna kongescia a zmena videnia).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia. Keďže sildenafil je pevne viazaný na bielkoviny plazmy a neeliminuje sa močom, nie je pravdepodobné, že by renálna dialýza mala urýchliť klírens sildenafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, lieky používané pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE03

Mechanizmus účinku

Sildenafil je účinný a selektívny inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), špecifickej pre cyklický guanozínmonofosfát (cGMP). Je to enzým, ktorý zodpovedá za degradáciu cGMP. Okrem prítomnosti tohto enzýmu v kavernóznom telese penisu sa PDE5 nachádza aj v cievnom riečisku pľúc. Sildenafil preto zvyšuje cGMP v bunkách hladkých svalov pľúcnych ciev, čo vedie k ich relaxácii. U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou to môže viesť k vazodilatácii v pľúcnom riečisku, a v menšej miere aj ku vazodilatácii v systémovom obeh.

Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* preukázali, že sildenafil je selektívny pre PDE5. Jeho účinok je výraznejší na PDE5 ako na ostatné známe fosfodiesterázy. Sildenafil je 10-krát selektívnejší pre PDE5 ako pre PDE6, ktorá sa podieľa na fototransdukcii v retine. Má 80-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE1 a viac ako 700-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Obzvlášť, sildenafil má 4 000-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE3, cAMP špecifickú izoformu fosfodiesterázy, ktorá sa podieľa na kontrole kontraktility srdcového svalu.

Sildenafil spôsobuje mierny a prechodný pokles tlaku krvi, vo väčšine prípadov bez klinického významu. Pri dlhodobom perorálnom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s artériovou hypertenziou poklesol systolický tlak oproti východiskovej hodnote v priemere o 9,4 mmHg a diastolický o 9,1 mmHg. Pri dlhodobom perorálnom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s pľúcnou artériovou hypertenziou sa pozorovali menej výrazné zmeny v poklese tlaku krvi (oba, systolický ako aj diastolický tlak, sa znížili o 2 mmHg). Pri odporúčanej perorálnej dávke 20 mg trikrát denne neboli pozorované žiadne poklesy systolického alebo diastolického tlaku.

Podávanie jednorazových dávok až do 100 mg u zdravých dobrovoľníkov nevedlo k žiadnemu klinicky relevantnému účinku na EKG. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s pľúcnou artériovou hypertenziou sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny na EKG.

V klinickom skúšaní zameranom na hemodynamické účinky jednorazovej perorálnej dávky 100 mg sildenafilu u 14 pacientov s ťažkou koronárnou artériovou chorobou (coronary artery disease, CAD) (> 70 % stenóza aspoň jednej koronárnej artérie) poklesol stredný pokojový systolický krvný tlak o 7 % a diastolický krvný tlak o 6 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Stredný pľúcny systolický tlak krvi poklesol o 9 %. Sildenafil nemal vplyv na srdcový výdaj a nevedol ku zhoršeniu krvného prietoku cez stenózne koronárne artérie.

U niektorých pacientov sa jednu hodinu po podaní dávky 100 mg sildenafilu pri použití Farnsworthovho-Munsellovho testu so 100 farebnými odtieňmi pozorovali mierne a prechodné rozdiely v rozlišovaní farieb (modrá/zelená). Dve hodiny po podaní sa už nezaznamenali žiadne účinky. Možný mechanizmus tejto zmeny v rozlišovaní farieb súvisí s inhibíciou PDE6, ktorá hrá úlohu vo fototransdukčnej kaskáde retiny. Sildenafil neovplyvňuje ani ostrosť, ani kontrast videnia. V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s malým počtom pacientov s dokumentovaným včasným štádiom vekom podmienenej makulárnej degenerácie (n = 9) neboli vo vykonaných testoch videnia (ostrosť videnia, Amslerova mriežka, rozlíšenie farieb pri simulovanom dopravnom osvetlení, Humphreyho perimeter a fotostres) dokázané žiadne významné zmeny vplyvom sildenafilu (jednorazová dávka 100 mg).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť intravenózneho sildenafilu u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH)

Predpokladá sa, že Revatio injekčný roztok v dávke 10 mg má za následok celkový účinok, ktorý zodpovedá spoločnému pôsobeniu voľného sildenafilu a jeho N-desmetylmethylmetabolitu a ich kombinovaný farmakologický účinok je porovnateľný s účinkom 20 mg perorálnej dávky. Tento je založený len na farmakokinetických údajoch (pozri časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). Dôsledky následnej nižšej expozície aktívnemu N-desmetylmethylmetabolitu pozorované po opakovanom i.v. podaní Revatia neboli zdokumentované. Neboli vykonané žiadne klinické skúšania s cieľom preukázať, že tieto aplikačné formy majú porovnateľnú účinnosť.

Klinické skúšanie A1481262 bolo otvorené skúšanie s jedným centrom s jednorazovou dávkou, ktoré hodnotilo bezpečnosť, tolerabilitu a farmakokinetiku jednorazovej intravenózne dávky sildenafilu (10 mg) podanej vo forme bolusovej injekcie pacientom s PAH, ktorí už boli stabilizovaní a užívali 3-krát denne perorálne Revatio 20 mg.

Celkovo 10 pacientov s PAH bolo zaradených do skúšania a ukončilo ho. Osem pacientov užívalo bosentan a jeden pacient užíval okrem bosentanu a Revatia ešte treprostín. Po podaní lieku sa zaznamenal v 30., 60. 120., 180. a 360. minúte tlak krvi v sede, v stojaci pulzová frekvencia. Priemerné zmeny tlaku krvi v sede oproti východiskovým hodnotám boli najväčšie po 1 hodine: -9,1 mm Hg (SD ± 12,5) pre systolický tlak krvi a -3,0 (SD ± 4,9) mm Hg pre diastolický tlak krvi. Priemerné zmeny systolického a diastolického tlaku krvi, závislé na zmene polohy a čase, boli malé (< 10 mmHg) a po 2 hodinách sa vrátili na pôvodné hodnoty.

Účinnosť perorálneho sildenafilu u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie s 278 pacientmi s primárnou pľúcnou hypertenziou, PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva a PAH po chirurgickej liečbe vrodenej srdcovej chyby. Pacienti boli randomizovaní do jednej zo štyroch liečených skupín: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg alebo sildenafil 80 mg trikrát denne. Z 278 randomizovaných pacientov dostalo 277 pacientov aspoň jednu dávku skúšaného lieku. Súbor pacientov tvorilo 68 mužov (25 %) a 209 žien (75 %) s priemerným vekom 49 rokov (v rozpätí 18 – 81 rokov) a východiskovými hodnotami 6-minútového testu chôdze od 100 do 450 metrov vrátane (priemer: 344 metrov). 175 (63 %) zaradených pacientov malo diagnostikovanú primárnu pľúcnu hypertenziu, 84 (30 %) malo diagnostikovanú PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva a 18 (7 %) pacientov malo diagnostikovanú PAH následne po chirurgickej korekcii vrodenej srdcovej

chyby. Väčšina pacientov mala funkčný stupeň II podľa WHO (107/277, 39 %) alebo III (160/377, 58 %) s priemernými východiskovými hodnotami pri 6-minútovej chôdzi 378 metrov, resp. 326 metrov; menej pacientov malo stupeň I (1/277, 0,4 %) alebo IV (9/277, 3 %) ako východiskovú hodnotu. Do klinického skúšania neboli zaradení pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory < 45 % alebo s frakčným skrátením ľavej komory < 0,2.

Sildenafil (alebo placebo) sa pridával k základnej liečbe pacientov, ktorá mohla zahŕňať kombináciu antikoagulancií, digoxínu, blokátorov kalciových kanálov, diuretik alebo kyslíka. Nesmeli sa používať prostacyklín, analógy prostacyklínu a antagonisty endotelínového receptora ako prídavná liečba, a ani doplnková liečba arginínom. Pacienti, u ktorých predtým zlyhala liečba bosentanom, boli z klinického skúšania vyradení.

Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze (6MWD) v 12. týždni liečby. Vo všetkých troch skupinách so sildenafilom bolo v porovnaní so skupinami s placebom zaznamenané štatisticky významné predĺženie 6MWD. Pre jednotlivé dávky sildenafilu 20 mg, 40 mg a 80 mg TID predstavovalo zlepšenie 6MWD po korekcii na placebo 45 metrov ($p < 0,0001$), 46 metrov ($p < 0,0001$) a 50 metrov ($p < 0,0001$). Medzi jednotlivými dávkami sildenafilu nebol v účinku významný rozdiel. U pacientov s východiskovým 6MWD < 325 m bola pozorovaná lepšia účinnosť pri vyšších dávkach (zlepšenie po korekcii na placebo 58 metrov, 65 metrov a 87 metrov pre dávky 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí).

Pri analýze podľa funkčného stupňa WHO sa pozorovalo v skupine s dávkou 20 mg štatisticky významné predĺženie 6MWD. Pre stupeň II a III predstavovalo zlepšenie po korekcii na placebo 49 metrov ($p = 0,0007$) a 45 metrov ($p = 0,0031$).

Zlepšenie 6MWD bolo zjavné po 4 týždňoch liečby a tento účinok pretrvával aj v 8. a 12. týždni. Výsledky boli všeobecne zhodné v podskupinách rozdelených podľa etiológie (primárnej PAH a PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva), funkčného stupňa podľa WHO, pohlavia, rasy, lokálnych údajov, stredného tlaku v pľúcnici (mPAP) a indexovanej pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVRI).

Pacienti pri všetkých dávkovaniach sildenafilu dosiahli v porovnaní s placebom štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (mPAP) a pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR). Účinky liečby korigovanej na placebo s mPAP predstavovali -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) a -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) pre sildenafil v dávke 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí. Účinky liečby korigovanej na placebo s PVR predstavovali -178 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$) a -320 dyn.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) pre sildenafil v dávke 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí. Percentuálne zníženie PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) v 12. týždni pre sildenafil 20 mg, 40 mg a 80 mg TID bolo proporcionálne výraznejšie ako zníženie systémovej vaskulárnej rezistencie (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Účinok sildenafilu na mortalitu nie je známy.

U väčšieho percenta pacientov sa preukázalo zlepšenie aspoň o jednu funkčnú triedu WHO v 12. týždni pri každej z dávok sildenafilu (t.j. 28 %, 36 % a 42 % osôb, ktoré užívali dávky 20 mg, 40 mg a 80 mg TID sildenafilu, v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom (7 %). Zodpovedajúce pomery šancí boli 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) a 5,75 ($p < 0,0001$).

Dlhodobé údaje o prežívaní populácie bez inej liečby

Pacienti zaradení do pivotného klinického skúšania s perorálnym podávaním boli vhodní na zaradenie do dlhodobého otvoreného pokračovacieho klinického skúšania. Po 3 rokoch užívalo 87 % pacientov dávku 80 mg TID. V pivotnom klinickom skúšaní bolo liečených Revatiom celkovo 207 pacientov a ich dlhodobé prežívanie bolo hodnotené minimálne počas 3 rokov. V tejto populácii boli 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné odhady prežívania pomocou Kaplanových-Meierových kriviek 96 %, 91 % a 82 %. Prežívanie pacientov s funkčným stupňom II podľa WHO pri vstupe do klinického skúšania bolo po 1, 2 a 3 rokoch 99 %, 91 % a 84 % a u pacientov s funkčným stupňom III podľa WHO pri úvode do klinického skúšania bolo 94 %, 90 % a 81 %.

Účinnosť perorálneho sildenafilu u dospelých pacientov s PAH (pri použití v kombinácii s epoprostenolom)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie s 267 pacientmi s PAH, ktorí boli stabilizovaní intravenózne podávaným epoprostenolom. Pacientov s PAH tvorili pacienti s primárnou pľúcnou artériovou hypertenziou (212/267, 79 %) a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva (55/267, 21 %). Väčšina pacientov mala funkčný stupeň II podľa WHO (68/267, 26 %) alebo III (175/267, 66 %); menej pacientov malo stupeň I (3/267, 1 %) alebo IV (16/267, 6 %) ako východiskovú hodnotu; u niekoľkých pacientov funkčný stupeň podľa WHO nebol známy. Pacienti boli randomizovaní do skupiny s placebom alebo sildenafilom (s vopred stanoveným zvyšovaním dávky začínajúcim z 20 mg na 40 mg, a potom na 80 mg trikrát denne podľa znášanlivosti) pri použití v kombinácii s intravenózne podávaným epoprostenolom.

Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze v 16. týždni liečby. U sildenafilu bolo v porovnaní s placebom zaznamenané štatisticky významné predĺženie vzdialenosti pri 6-minútovej chôdzi. Priemerné zlepšenie testu chôdze po korekcii na placebo predstavovalo 26 metrov v prospech sildenafilu (95 % CI: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). U pacientov s východiskovou hodnotou testu chôdze ≥ 325 metrov bol účinok liečby 38,4 metra v prospech sildenafilu; u pacientov s východiskovou hodnotou testu chôdze < 325 metrov bol účinok liečby 2,3 metra v prospech placeba. U pacientov s primárnou PAH bol účinok liečby 31,1 metra v porovnaní so 7,7 metra u pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Rozdiel vo výsledkoch medzi týmito randomizovanými podskupinami mohol vzniknúť náhodou vzhľadom na ich obmedzenú veľkosť reprezentovanej vzorky.

Pacienti liečení sildenafilom dosiahli v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (mPAP). Priemerný účinok liečby po korekcii na placebo predstavoval - 3,9 mmHg v prospech sildenafilu (95 % CI: - 5,7, - 2,1) ($p = 0,00003$). Sekundárnym hodnoteným parametrom bol čas do klinického zhoršenia stavu definovaný ako čas od randomizácie do vzniku prvej príhody klinického zhoršenia (smrť, transplantácia pľúc, začatie liečby bosentanom alebo klinické zhoršenie vyžadujúce úpravu liečby epoprostenolom). Liečba sildenafilom signifikantne oddialila čas do klinického zhoršenia PAH v porovnaní s placebom ($p = 0,0074$). Klinické zhoršenie nastalo u 23 pacientov v skupine s placebom (17,6 %) v porovnaní s 8 pacientmi v skupine užívajúcej sildenafil (6,0 %).

Dlhodobé údaje o prežívaní v základnej epoprostenolovom klinickom skúšaní

Pacienti zaradení do klinického skúšania s prídavnou liečbu epoprostenolom boli vhodní na zaradenie do dlhodobého otvoreného pokračovacieho klinického skúšania. Po 3 rokoch užívalo 68 % pacientov dávku 80 mg TID. V úvodnom klinickom skúšaní bolo liečených Revatiom celkovo 134 pacientov a ich dlhodobé prežívanie bolo hodnotené minimálne počas 3 rokov. V tejto populácii boli 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné odhady prežívania pomocou Kaplanových-Meierových kriviek 92 %, 81 % a 74 %.

Bezpečnosť a účinnosť u dospelých pacientov s PAH (pri použití v kombinácii s bosentanom)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie so 103 klinicky stabilizovanými pacientmi s PAH (funkčný stupeň II a III podľa WHO), ktorí boli liečení bosentanom minimálne počas troch mesiacov. Pacienti s PAH zahŕňali pacientov s primárnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Pacienti boli randomizovaní do skupín s placebom alebo sildenafilom (20 mg trikrát denne), v kombinácii s bosentanom (62,5 – 125 mg dvakrát denne). Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovej chôdzi (6MWD) v 12. týždni liečby. Výsledky ukazujú, že neexistuje významný rozdiel medzi priemernou zmenou voči východiskovej hodnote testu 6MWD pozorovanou pri podávaní sildenafilu (20 mg trikrát denne) 13,62 m (95 % CI: - 3,89 až 31,12) a placeba 14,08 m (95 % CI: - 1,78 až 29,95).

Rozdiely vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovej chôdzi boli pozorované medzi pacientmi s primárnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. U pacientov s primárnou PAH (67 pacientov) boli priemerné zmeny voči východiskovej hodnote 26,39 m (95 % CI: 10,70 až 42,08) v skupine so sildenafilom a 11,84 m (95 % CI: - 8,83 až 32,52) v skupine s placebom. U pacientov

s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva (36 pacientov) boli však priemerné zmeny voči východiskovej hodnote 18,32 m (95 % CI: 65,66 až 29,02) v skupine so sildenafilom a 17,50 m (95 % CI: -9,41 až 44,41) v skupine s placebom.

Z celkového hľadiska boli nežiaduce udalosti vo všeobecnosti podobné v oboch liečebných skupinách (sildenafil v kombinácii s bosentanom v porovnaní so samotným bosentanom) a v súlade so známym bezpečnostným profilom sildenafilu pri použití v monoterapii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Vplyv na mortalitu u dospelých s PAH

Klinické skúšanie skúmajúce vplyv rôznych úrovní dávok sildenafilu na mortalitu u dospelých s PAH sa uskutočnilo po pozorovaní zvýšeného rizika mortality u pediatrických pacientov užívajúcich vysokú dávku sildenafilu TID, na základe ich telesnej hmotnosti, v porovnaní s tými, ktorí užívali nižšiu dávku, v dlhodobom pokračovaní pediatrického klinického skúšania (pozri nižšie Pediatrická populácia – *Plúcna artériová hypertenzia* – Údaje z dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania).

Toto klinické skúšanie bolo randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie s paralelnými skupinami u 385 dospelých s PAH. Pacienti boli náhodne zaradení, v pomere 1 : 1 : 1, do jednej z troch dávkovacích skupín (5 mg TID (4-násobne nižšia ako odporúčaná dávka), 20 mg TID (odporúčaná dávka) a 80 mg TID (4-násobok odporúčanej dávky)). Celkovo sa väčšina účastníkov predtým neliečila na PAH (83,4 %). U väčšiny účastníkov bola etiológia PAH idiopatická (71,7 %). Najčastejšia bola funkčná trieda III podľa WHO (57,7 % účastníkov). Všetky tri liečené skupiny boli dobre vyvážené vo vzťahu k východiskovým demografickým údajom kategórií podľa anamnézy liečby PAH a etiológie PAH, ako aj podľa funkčných tried WHO.

Miery mortality boli 26,4 % (n = 34) pre dávku 5 mg TID, 19,5 % (n = 25) pre dávku 20 mg TID a 14,8 % (n = 19) s dávkou 80 mg TID.

Pediatrická populácia

Pretrvávajúca plúcna hypertenzia novorodencov

Randomizované, dvojito zaslepené, dvojramenné, placebom kontrolované klinické skúšanie v paralelných skupinách sa uskutočnilo u 59 novorodencov s pretrvávajúcou plúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN) alebo s hypoxickým respiračným zlyhaním (*hypoxic respiratory failure*, HRF) a s rizikom PPHN s indexom oxygenácie (OI) >15 a <60. Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť sildenafilu i.v., keď sa používa spolu s inhaláciou oxidu dusnatého (iNO) v porovnaní s iNO samotným.

Primárnymi koncovými spolu-ukazovateľmi boli miera zlyhania liečby, definovaná ako potreba doplnujúcej liečby zameranej na PPHN, potreba mimotelovej membránovej oxygenácie (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) alebo úmrtie počas klinického skúšania; a čas do liečby iNO po i.v. podaní skúmaného lieku u pacientov, u ktorých liečba nezlyhala. Rozdiel v miere zlyhania liečby medzi dvoma liečenými skupinami nebol štatisticky významný (27,6 % v skupine iNO + i.v. sildenafil a 20,0% v iNO + placebo). U pacientov, u ktorých nezlyhala liečba, bol priemerný čas do podania iNO liečby po i.v. podaní skúmaného lieku rovnaký v oboch liečených skupinách, približne 4,1 dňa.

V skupine liečenej iNO + i.v. sildenafil sa zaznamenali nežiaduce udalosti v dôsledku liečby u 22 (75,9 %) a závažné nežiaduce udalosti u 7 (24,1 %) účastníkov; v skupine liečenej iNO + placebo sa zaznamenali nežiaduce udalosti v dôsledku liečby u 19 (63,3 %) a závažné nežiaduce udalosti u 2 (6,7 %) účastníkov. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami v dôsledku liečby v skupine liečenej iNO + i.v. sildenafil boli hypotenzia (8 [27,6 %] účastníkov), hypokaliémia (7 [24,1 %] účastníkov), anémia a syndróm z vysadenia lieku (každý u 4 [13,8 %] účastníkov) a bradykardia (3 [10,3 %] účastníci); v skupine liečenej iNO + placebo sa zaznamenali pneumotorax (4 [13,3 %] účastníci), anémia, edém, hyperbilirubinémia, zvýšený C-reaktívny proteín a hypotenzia (každý u 3 [10,0 %] účastníkov) (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Priemerná absolútna hodnota biologickej dostupnosti sildenafilu po perorálnom podaní je 41 % (v rozmedzí 25 – 63 %). V klinickom skúšaní A1481262 bolo $C_{\max}$ 248 ng/ml, Cl (klírens) 30,3 l/h a $AUC_{(0-8)}$ 330 ng h/ml. Pre N-desmetylm metabolit bola hodnota $C_{\max}$ 30,8 ng/ml a $AUC_{(0-8)}$ 147 ng h/ml.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) sildenafilu je 105 l, čo naznačuje distribúciu do tkanív. Pri perorálnom podávaní 20 mg sildenafilu trikrát denne sú jeho priemerné maximálne celkové plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave približne 113 ng/ml. Sildenafil a jeho hlavný cirkulujúci N-desmetylm metabolit sa viaže v 96 % na plazmatické bielkoviny. Väzba na bielkoviny nie je závislá od celkových koncentrácií lieku.

Biotransformácia

Sildenafil je metabolizovaný predovšetkým hepatálnymi mikrozomálnymi izoenzýmami CYP3A4 (hlavná metabolická cesta) a CYP2C9 (vedľajšia metabolická cesta). Hlavný cirkulujúci metabolit sildenafilu je výsledkom N-demetylácie sildenafilu. Tento metabolit má profil selektivity pre fosfodiesterázu podobný sildenafilu a účinnosť *in vitro* na PDE5 približne 50 % v porovnaní s materským liečivom. N-desmetylm metabolit je ďalej metabolizovaný a terminálny polčas je približne 4 h. U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou plazmatické koncentrácie N-desmetylm metabolitu predstavujú približne 72 % koncentrácie sildenafilu pri perorálnom podávaní 20 mg trikrát denne (čo sa premieňa do 36 % podielu na farmakologickom účinku sildenafilu). Následné ovplyvnenie účinnosti nie je známe. U zdravých dobrovoľníkov sú plazmatické hladiny N-desmetylm metabolitu po intravenóznom podaní sildenafilu signifikantne nižšie ako tie, ktoré sa pozorovali po jeho perorálnom podaní. V rovnovážnom stave predstavujú plazmatické koncentrácie N-desmetylm metabolitu po *i. v.* podaní približne 16 % oproti 61 % po perorálnom podaní sildenafilu.

Eliminácia

Celkový telový klírens sildenafilu je 41 l/h a terminálny fázový polčas 3 – 5 h. Tak po perorálnom, ako aj po intravenóznom podaní sa sildenafil vylučuje vo forme metabolitov predovšetkým do stolice (približne 80 % podanej perorálnej dávky) a v menšej miere do moču (približne 13 % podanej perorálnej dávky).

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší pacienti

U zdravých starších dobrovoľníkov (65-ročných a starších) bol znížený klírens sildenafilu, čo viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií sildenafilu a aktívneho N-desmetylm metabolitu o približne 90 % v porovnaní s hodnotami u mladších zdravých dobrovoľníkov (18 – 45-ročných). Vzhľadom na rozdiely vo väzbe na plazmatické bielkoviny, ktoré sú podmienené vekom, bolo zodpovedajúce zvýšenie plazmatických koncentrácií voľného sildenafilu približne 40 %.

Renálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s ľahkým a stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30 – 80 ml/min) nebola zmenená farmakokinetika sildenafilu po podaní jednorazovej perorálnej dávky 50 mg. U dobrovoľníkov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bol klírens sildenafilu znížený a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poškodenia funkcie obličiek, sa AUC zvýšila o 100 % a $C_{\max}$ o 88 %. Okrem toho hodnoty AUC a $C_{\max}$ N-desmetylm metabolitu sa signifikantne zvýšili o 200 % a o 79 % u jedincov s ťažkým poškodením funkcie obličiek v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek.

Hepatálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s ľahkou a stredne ťažkou cirhózou pečene (stupeň A a B podľa Childovho-Pughovho skóre) sa klírens sildenafilu znížil a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poškodenia funkcie pečene, sa AUC zvýšila o 85 % a $C_{\max}$ o 47 %. Navyše hodnoty

AUC a $C_{\max}$ pre N-desmetylm metabolit boli signifikantne vyššie o 154 %, resp. o 87 % u pacientov s cirhózou pečene v porovnaní s jedincami s normálnymi pečevnými funkciami. Farmakokinetika sildenafilu u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene nebola študovaná.

Populačná farmakokinetika

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou boli priemerné rovnovážne koncentrácie pri sledovaných perorálnych dávkach 20 – 80 mg trikrát denne o 20 – 50 % vyššie než v porovnáwanej skupine zdravých dobrovoľníkov. $C_{\max}$ dosiahla dvojnásobnú hodnotu oproti zdravým dobrovoľníkom. Oba výsledky napovedajú, že pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou majú oproti zdravým dobrovoľníkom nižší klírens a/alebo vyššiu biologickú dostupnosť sildenafilu *per os*.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U mláďat potkanov, ktoré boli pre- a postnatálne liečené sildenafilom v dávke 60 mg/kg, sa pozoroval menší počet mláďat vo vrhu, nižšia hmotnosť mláďat v 1. deň a znížené prežívanie do 4. dňa pri expozíciách, ktoré boli približne 50-násobkom očakávanej intravenózne expozície u človeka pri dávke 10 mg trikrát denne. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

U zvierat neboli pri klinicky relevantných expozíciách pozorované žiadne nežiaduce reakcie s možným významom pre klinické použitie, ktoré by neboli tiež pozorované v klinických skúšaníach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glukóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé balenie obsahuje jednu 20 ml injekčnú liekovku z priehľadného skla typu I s chlórbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým pečatením.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek nevyžaduje riedenie alebo rekonštitúciu pred použitím.

Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 10 mg sildenafilu (vo forme citrátu). Odporúčaná dávka 10 mg vyžaduje objem 12,5 ml na podanie formou intravenózneho bolusového injektu.

Chemická a fyzikálna kompatibilita bola dokázaná s nasledovnými roztokmi:

5 % roztok glukózy
izotonický roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
Ringerov roztok s laktátom
roztok 5 % glukózy/0,45 % chloridu sodného
roztok 5 % glukózy/Ringerovho roztoku s laktátom
roztok 5 % glukózy/20 mmol chloridu draselného

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/318/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. októbra 2005
Dátum posledného predĺženia: 23. septembra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Revatio 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Po rekonštitúcii každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 10 mg sildenafilu (vo forme citrátu). Jedna fľaška rekonštituovanej perorálnej suspenzie (112 ml) obsahuje 1,12 g sildenafilu (vo forme citrátu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml rekonštituovanej perorálnej suspenzie obsahuje 250 mg sorbitolu.

Každý ml rekonštituovanej perorálnej suspenzie obsahuje 1 mg benzoátu sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.

Biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Liečba dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou, klasifikovanou ako funkčný stupeň II a III podľa WHO, za účelom zlepšenia tolerance fyzickej záťaže. Účinnosť sa potvrdila pri primárnej pľúcnej hypertenzii a pľúcnej hypertenzii spojenjej s ochorením spojivového tkaniva.

Pediatrická populácia

Liečba pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Účinnosť v zmysle zlepšenia tolerance fyzickej záťaže alebo pľúcnej hemodynamiky sa potvrdila pri primárnej pľúcnej hypertenzii a pľúcnej hypertenzii spojenjej s vrodenou srdcovou chybou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pľúcnej arteriálnej hypertenzie. V prípade zhoršenia klinického stavu napriek liečbe Revatiom, treba zvážiť alternatívne možnosti liečby.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je 20 mg trikrát denne (TID). Lekári majú poradiť pacientom, ktorí zabudnú užiť Revatio, aby užíli dávku čo možno najskôr a potom pokračovali s normálnou dávkou. Pacienti nesmú užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradili vynechanú dávku.

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

U pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov je odporúčaná dávka u pacientov s hmotnosťou ≤ 20 kg je 10 mg (1 ml zriedenej suspenzie) trikrát denne a u pacientov s hmotnosťou > 20 kg je 20 mg (2 ml zriedenej suspenzie alebo 1 tableta) trikrát denne. U detí a dospievajúcich s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH) sa nesmú používať vyššie než odporúčané dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Pacienti užívajúci iné lieky

Vo všeobecnosti sa má akákoľvek úprava dávky vykonávať až po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika. Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť, keď sa sildenafil podáva pacientom, ktorí už užívajú inhibítory CYP3A4, ako sú erytromycín alebo sachinavir. Úprava znížením dávky na 20 mg jedenkrát denne sa odporúča v prípade súbežného podávania so silnejšími inhibítormi CYP3A4 klaritromycínom, telitromycínom a nefazodónom. Pre použitie sildenafilu s najsilnejšími inhibítormi CYP3A4, pozri časť 4.3. Úpravy dávky sildenafilu sa môžu vyžadovať, keď sa podáva s induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávky sa nevyžaduje u starších pacientov. Podľa nameraných vzdialeností pri 6-minútovej chôdzi by klinická účinnosť mohla byť menšia u starších pacientov.

Poškodenie funkcie obličiek

Úprava začiatkovej dávky sa nevyžaduje u pacientov s poškodením funkcie obličiek, vrátane ťažkého poškodenia funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, len ak liečba nie je dobre tolerovaná.

Poškodenie funkcie pečene

Úprava začiatkovej dávky sa nevyžaduje u pacientov s poškodením funkcie pečene (stupeň A a B podľa Childovho-Pughovho skóre). Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, len ak liečba nie je dobre tolerovaná.

Revatio je kontraindikované u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (stupeň C podľa Childovho-Pughovho skóre) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia (deti mladšie ako 1 rok a novorodenci)

U novorodencov s pretrvávajúcou plúcnou hypertenziou novorodencov sa sildenafil nesmie používať nad rámec schválených indikácií, pretože riziká prevažujú nad prínosmi (pozri časť 5.1). Bezpečnosť a účinnosť Revatia pre iné ochorenia u detí mladších ako 1 rok neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Prerušenie liečby

Obmedzené údaje naznačujú, že náhle prerušenie liečby Revatiom nie je spojené s následným zhoršením plúčnej arteriálnej hypertenzie. Aby sa však predišlo možnému výskytu náhleho zhoršenia klinického stavu počas vynechania liečby, má sa zvážiť postupná redukcia dávok. Počas prerušenia liečby sa odporúča intenzívne monitorovanie stavu.

Spôsob podávania

Revatio prášok na perorálnu suspenziu je určený len na perorálne použitie. Rekonštituovaná perorálna suspenzia (biela perorálna suspenzia hroznovej príchuti) sa má užívať s odstupom približne 6 až 8 hodín, s jedlom alebo bez jedla.

Pred odobratím požadovanej dávky, dôkladne pretrepávajte fľašku minimálne počas 10 sekúnd.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého (ako napríklad amylnitritom) alebo s nitrátmi v akejkoľvek forme v dôsledku hypotenzívneho účinku nitrátov (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie PDE5 inhibítorov, vrátane sildenafilu, so stimulátormi guanylátyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Kombinácia s najsilnejšími z inhibítorov CYP3A4 (napr. ketokonazolom, itraconazolom, ritonavírom) (pozri časť 4.5).

Pacienti, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku neartériovej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť sildenafilu sa nesledovala u nasledovných podskupín pacientov, a preto je jeho použitie u nich kontraindikované:

ťažké poškodenie funkcie pečene,

nedávno prekonaná cievna mozgová príhoda alebo infarkt myokardu,

ťažká hypotenzia (tlak krvi < 90/50 mmHg) na začiatku liečby.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť Revatia u pacientov s ťažkou pľúcnou artériovou hypertenziou (funkčný stupeň IV) nebola potvrdená. Ak dôjde k zhoršeniu klinického stavu, má sa zvážiť použitie liečby odporúčanej pre ťažký stupeň ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2).

Pomer prínosu/rizika liečby sildenafilom nebol stanovený u pacientov s funkčným stupňom I pľúcnej artériovej hypertenzie podľa WHO.

Klinické skúšania so sildenafilom sa vykonali u foriem pľúcnej artériovej hypertenzie spojenej s primárnym (idiopatickým) ochorením spojivového tkaniva alebo s formami PAH spojenými s vrodenou chorobou srdca (pozri časť 5.1). Použitie sildenafilu u iných foriem PAH sa neodporúča.

V dlhodobom pediatrickom pokračovaní skúšaní sa pozoroval nárast úmrtí u pacientov, ktorým sa podávali dávky vyššie, než je odporúčaná dávka. Preto sa dávky vyššie než odporúčané dávky nesmú používať u detí a dospievajúcich s PAH (pozri tiež časti 4.2 a 5.1).

Retinitis pigmentosa

Bezpečnosť sildenafilu sa neštudovala u pacientov s hereditárnymi degeneratívnymi ochoreniami retiny, ako sú *retinitis pigmentosa* (menšina z týchto pacientov má genetickú poruchu retinálnej fosfodiesterázy), a preto sa jeho použitie neodporúča.

Vazodilatačný účinok

Pri predpisovaní sildenafilu musí lekár dôkladne zvážiť, či pacient netrpí takým základným ochorením, ktorého priebeh by mohli mierne až stredne silné vazodilatačné účinky sildenafilu nepriaznivo ovplyvniť, napríklad u pacientov s hypotenziou, pacientov s hypovolémiou, so závažnou obštrukciou výtokovej časti ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Po uvedení sildenafilu určeného na erektilnú dysfunkciu u mužov na trh boli v časovej súvislosti s užitím sildenafilu hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu, nestabilnej angíny pectoris, náhlejšej srdcovej smrti, komorovej arytmie, cerebrovaskulárnej hemorágie, tranzitórneho ischemického ataku, hypertenzie a hypotenzie. U väčšiny týchto pacientov, ale nie u všetkých, boli prítomné už existujúce kardiovaskulárne rizikové faktory. Mnohé z týchto hlásených príhod vznikli počas sexuálneho styku alebo krátko po ňom a niekoľko z nich sa vyskytlo krátko po užití sildenafilu, ale bez sexuálnej aktivity. Nie je možné určiť, či tieto príhody priamo súvisia s uvedenými alebo inými faktormi.

Priapizmus

Sildenafil sa má používať s opatnosťou u pacientov s anatomicou deformáciou penisu (ako angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré predisponujú k priapizmu (ako kosáčikovitá anémia, mnohonásobný myelóm alebo leukémia).

Po uvedení sildenafilu na trh boli hlásené predĺžené erekcie a priapizmus. V prípade, že erekcia trvá dlhšie ako 4 hodiny, má pacient ihneď vyhľadať lekársku pomoc. Ak priapizmus nie je liečený okamžite, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a trvalej strate potencie (pozri časť 4.8).

Vazo-okluzívna kríza u pacientov s kosáčikovitou anémiou

Sildenafil sa nemá používať u pacientov so sekundárnou pľúcnou hypertenziou pri kosáčikovitej anémii. V klinickom skúšaní bol počet vazookluzívnych kríz vyžadujúcich hospitalizáciu hlásený častejšie u pacientov, ktorí užívali Revatio ako u tých, ktorí boli na placebe, čo viedlo k predčasnému ukončeniu klinického skúšania.

Udalosti súvisiace so zrakom

V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne hlásené prípady porúch zraku. V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne a v observačnom klinickom skúšaní hlásené prípady zriedkavého ochorenia, neartériovej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (pozri časť 4.8).

V prípade akékoľvek náhle poruchy videnia sa má liečba ukončiť a zvážiť alternatívna liečba (pozri časť 4.3).

Alfa-blokátory

Opatnosť sa odporúča, keď sa sildenafil podáva pacientom liečeným alfablokátorom, keďže súbežné podávanie môže viesť k symptomatickej hypotenzii u vnímavých jedincov (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť hemodynamicky stabilizovaní liečbou alfablokátormi ešte pred začatím liečby sildenafilom, aby sa minimalizovalo riziko vzniku posturálnej hypotenzie. Lekár má informovať pacientov, ako postupovať pri objavení sa príznakov posturálnej hypotenzie.

Poruchy krvácania

Štúdie *in vitro* s ľudskými krvnými doštičkami naznačujú, že sildenafil potencuje antiagregačný účinok nitroprusidu sodného. Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti podania sildenafilu pacientom s poruchami krvácania alebo s aktívnym peptickým vredom. Preto sa má sildenafil u týchto pacientov podávať iba po dôslednom zvážení prínosu a rizika liečby.

Antagonisty vitamínu K

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou môže existovať potenciálne zvýšené riziko krvácania, keď sa liečba sildenafilom zavedie u pacientov, ktorí už užívajú antagonistu vitamínu K, zvlášť u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou ako sekundárnym ochorením pri ochorení spojivového tkaniva.

Venookluzívne ochorenie

Nie sú dostupné údaje o použití sildenafilu u pacientov s pľúcnou hypertenziou spojenou s pľúcnym venookluzívnym ochorením. Avšak boli hlásené prípady život ohrozujúceho edému pľúc pri liečbe vazodilatátormi (hlavne prostacyklínom) u týchto pacientov. Z toho vyplýva, že ak sa u pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorým bol podaný sildenafil, objavia znaky edému pľúc, má sa zvážiť možnosť súčasného výskytu venookluzívnej choroby.

Informácie o pomocných látkach

Revatio 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu obsahuje sorbitol, ktorý je zdrojom fruktózy. Pacienti so zriedkavou hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť tento liek.

Revatio 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu obsahuje 1 mg benzoátu sodného v jednom ml rekonstituovanej perorálnej suspenzie. Benzoáty môžu zvýšiť hladiny nekonjugovaného bilirubínu vytesnením bilirubínu z albumínu, čo môže zhoršiť neonatálnu žltacku. Neonatálna

hyperbilirubinémia môže viesť k jadrovému ikteru (depozity nekonjugovaného bilirubínu v mozgovom tkanive) a encefalopatii.

Revatio 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml rekonštituovanej perorálnej suspenzie. Pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Použitie sildenafilu s bosentanom

Účinnosť sildenafilu u pacientov liečených bosentanom nebola presvedčivo preukázaná (pozri časti 4.5 a 5.1).

Súbežné používanie s inými inhibítormi PDE5

Bezpečnosť a účinnosť sildenafilu pri súbežnom podávaní s inými PDE5 inhibítormi, vrátane Viagry, u pacientov s PAH nebola študovaná a takéto súbežné používanie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na sildenafil

Štúdie in vitro

Sildenafil je v rozhodujúcej miere metabolizovaný izoformami 3A4 (hlavná metabolická cesta) a 2C9 (vedľajšia metabolická cesta) cytochrómu P450 (CYP). Inhibítory týchto izoenzýmov môžu preto znížiť klírens sildenafilu, zatiaľ čo induktory týchto izoenzýmov môžu klírens sildenafilu zvýšiť. Tieto odporúčania, pozri časti 4.2 a 4.3.

Štúdie in vivo

Hodnotilo sa súbežné podávanie perorálneho sildenafilu a intravenózneho epoprostenolu (pozri časti 4.8 a 5.1).

V kontrolovaných klinických skúšaní sa neskúmala účinnosť a bezpečnosť sildenafilu súbežne podávaného s inými terapeutickými modalitami na pľúcnu artériovú hypertenziu (napr. ambrisentanom, iloprostom). Preto sa v prípade súbežného podávania odporúča opatrnosť.

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou sa neskúmala bezpečnosť a účinnosť sildenafilu, ak sa podávalo súbežne s inhibítormi PDE5 (pozri časť 4.4).

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinických skúšaní týkajúcich sa pľúcnej artériovej hypertenzie ukázala pokles klírensu sildenafilu a/alebo zvýšenie jeho biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, ak sa podával súbežne so substrátmi CYP3A4, resp. súbežne s kombináciou substrátov CYP3A4 a betablokátorov. Toto boli jediné faktory, ktoré štatisticky signifikantne ovplyvnili farmakokinetiku sildenafilu u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Expozícia sildenafilu u pacientov užívajúcich substráty CYP3A4 bola vyššia o 43 % a u pacientov užívajúcich kombináciu substrátov CYP3A4 a betablokátorov bola vyššia o 66 % v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali tieto skupiny liekov. Expozícia sildenafilu bola 5-krát vyššia pri dávke 80 mg trikrát denne v porovnaní s expozíciou pri dávke 20 mg trikrát denne. Toto rozpätie koncentrácií zahŕňa zvýšenie expozície sildenafilu pozorované v špecificky zostavených interakčných klinických skúšaní s inhibítormi CYP3A4 (s výnimkou najsilnejších inhibítorov CYP3A4, napr. ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru).

Zdá sa, že induktory CYP3A4 majú podstatný vplyv na farmakokinetiku sildenafilu u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou, čo bolo potvrdené aj *in vivo* štúdiou sledujúcou interakcie s induktorom CYP3A4 bosentanom.

Súbežné podávanie bosentanu (stredne silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a pravdepodobne CYP2C19) 125 mg dvakrát denne so sildenafilom 80 mg trikrát denne (v rovnovážnom stave), ktoré sa súbežne podávali zdravým dobrovoľníkom počas 6 dní, viedlo k poklesu AUC sildenafilu o 63 %.

Populačná farmakokinetická analýza údajov týkajúcich sa sildenafilu z klinických skúšaní s dospelými pacientmi s PAH vrátane 12-týždňového klinického skúšania na posúdenie účinnosti a bezpečnosti sildenafilu podávaného perorálne v dávke 20 mg trikrát denne po pridaní k stabilnej dávke bosentanu (62,5 mg – 125 mg dvakrát denne) ukázala pokles expozície sildenafilu pri súbežnom podávaní s bosentanom podobný tomu, ktorý sa pozoroval u zdravých dobrovoľníkov (pozri časti 4.4 a 5.1).

Účinnosť sildenafilu musí byť presne monitorovaná u pacientov, ktorí súbežne užívajú silné induktory CYP3A4, ako sú karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník a rifampicín.

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteáz, ritonaviru, ktorý je veľmi silný inhibitor cytochrómu P450, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne) a sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) viedlo k 300 % (4-násobnému) vzostupu C_{max} sildenafilu a k 1 000 % (11-násobnému) vzostupu AUC sildenafilu v plazme. Po uplynutí 24 hodín boli plazmatické koncentrácie sildenafilu ešte stále približne 200 ng/ml, v porovnaní s približne 5 ng/ml, ak bol sildenafil podaný samostatne. Tieto údaje sú v súlade s výraznými účinkami ritonaviru na široké spektrum substrátov P450. Vzhľadom na tieto farmakokinetické výsledky je súbežné podávanie sildenafilu a ritonaviru kontraindikované u pacientov s plúcnou artériovou hypertenziou (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteáz, sachinaviru, inhibítora CYP3A4 v rovnovážnom stave (1 200 mg trikrát denne) a sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) viedlo k 140 % vzostupu C_{max} sildenafilu a k 210 % vzostupu AUC sildenafilu. Sildenafil neovplyvňuje farmakokinetiku sachinaviru. Odporúčania pre dávkovanie, pozri časť 4.2.

Ak sa sildenafil podával jednorazovo v dávke 100 mg spolu s erytromycínom, stredne silným inhibitorom CYP3A4, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne 5 dní), zaznamenal sa 182 % vzostup systémovej expozície sildenafilu (AUC). Odporúčania pre dávkovanie, pozri časť 4.2. U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa nedokázal vplyv azitromycínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC, C_{max} , t_{max} , eliminačnú rýchlostnú konštantu alebo následne na polčas sildenafilu alebo jeho hlavného cirkulujúceho metabolitu. Nevyžaduje sa úprava dávky. Pri súbežnom podávaní sildenafilu (50 mg) a cimetidínu (800 mg), ktorý je inhibitorom cytochrómu P450 a nešpecifickým inhibitorom CYP3A4, zdravým dobrovoľníkom sa zaznamenal 56 % vzostup plazmatickej koncentrácie sildenafilu. Nevyžaduje sa úprava dávky.

Očakáva sa, že najsilnejšie z inhibítorov CYP3A4, ako sú ketokonazol a itraconazol, by mali mať podobné účinky ako ritonavir (pozri časť 4.3). V prípade inhibítorov CYP3A4, ako sú klaritromycín, telitromycín a nefazodón, sa očakáva účinok s intenzitou medzi ritonavírom a inhibítormi CYP3A4, ako sú sachinavir alebo erytromycín, predpokladá sa sedemnásobné zvýšenie expozície. Preto sa pri použití inhibítorov CYP3A4 odporúča úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov s plúcnou artériovou hypertenziou ukázala, že súbežné podávanie betablokátorov v kombinácii so substrátmi CYP3A4 môže vyústiť do dodatočného zvýšenia expozície sildenafilu v porovnaní s podávaním samotných substrátov CYP3A4.

Grapefruitová šťava je slabým inhibitorom metabolizmu prostredníctvom CYP3A4 v črevnej stene a môže vyvolať mierny vzostup plazmatických hladín sildenafilu. Nevyžaduje sa úprava dávky, ale súbežné užívanie sildenafilu s grapefruitovou šťavou sa neodporúča.

Biologická dostupnosť sildenafilu nebola ovplyvnená podaním jednorazových dávok antacid (hydroxidu horečnatého/hydroxidu hlinitého).

Súbežné podávanie s perorálnymi kontraceptívami (etinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg) neovplyvnilo farmakokinetiku sildenafilu.

Nikorandil je hybrid aktivátora draslíkových kanálov a nitrátu. Vzhľadom na nitrátovú zložku má potenciál pre závažné interakcie so sildenafilom (pozri časť 4.3).

Účinky sildenafilu na iné lieky

Štúdie in vitro

Sildenafil je slabým inhibítorom ($IC_{50} > 150 \mu\text{mol/l}$) izoforiem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450.

Nie sú žiadne údaje o interakcii sildenafilu s nešpecifickými inhibítormi fosfodiesterázy, ako sú teofylín alebo dipyridamol.

Štúdie in vivo

Nezaznamenali sa žiadne signifikantné interakcie sildenafilu (50 mg) s tolbutamidom (250 mg) alebo s warfarínom (40 mg), liekmi, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C9.

Sildenafil nemal významný vplyv na expozíciu atorvastatínu (AUC zvýšené o 11 %), čo naznačuje, že sildenafil nemá klinicky významný účinok na CYP3A4.

Medzi sildenafilom (v jednotlivej dávke 100 mg) a acenokumarolom sa nepozorovali žiadne interakcie.

Sildenafil (50 mg) nepotencioval predĺženie času krvácania zapríčineného kyselinou acetylsalicylovou (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nepotencioval hypotenzívny účinok alkoholu u zdravých dobrovoľníkov, ktorí mali priemernú maximálnu koncentráciu alkoholu v krvi 80 mg/dl.

V klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi vyvolal sildenafil v rovnovážnom stave (80 mg trikrát denne) zvýšenie AUC bosentanu o 50 % (125 mg dvakrát denne).

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinického skúšania s dospelými pacientmi s PAH na základnej liečbe bosentanom (62,5 mg – 125 mg dvakrát denne) ukázala zvýšenie (20 % (95 % CI: 9,8 – 30,8) AUC bosentanu pri súbežnom podávaní sildenafilu v rovnovážnom stave (20 mg trikrát denne) v menšom rozsahu ako to, ktoré sa pozorovalo u zdravých dobrovoľníkov, ktorým bol podávaný bosentan súbežne so sildenafilom v dávke 80 mg trikrát denne (pozri časti 4.4 a 5.1).

V špecifickej interakčnom klinickom skúšaní u pacientov s hypertenziou, ktorí súbežne užívali amlodipín so sildenafilom (100 mg), sa zaznamenalo ďalšie zníženie systolického tlaku krvi v ľahu o 8 mmHg. Zodpovedajúce ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v ľahu bolo o 7 mmHg. Toto ďalšie zníženie tlaku krvi malo podobný rozsah, ako keď sa sildenafil podával zdravým dobrovoľníkom samostatne.

V troch špecifických liekových interakčných klinických skúšaniach sa pacientom s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) stabilizovanou na liečbe doxazosínom súbežne podával alfablokátor doxazosín (4 mg, resp. 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg alebo 100 mg). V týchto klinických skúšaniach sa u sledovanej populácie pozoroval dodatočný priemerný pokles systolického a diastolického tlaku krvi v ľahu o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, resp. 8/4 mmHg, ako aj dodatočný priemerný pokles tlaku krvi v stoji o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, resp. 4/5 mmHg. Keď sa sildenafil a doxazosín súbežne podávali pacientom stabilizovaným na liečbe doxazosínom, hlásenia o výskyte symptomatickej posturálnej hypotenzie u pacientov boli ojedinelé. Tieto zahŕňali závraty a stratu rovnováhy, ale nie synkopu. Súbežné podávanie sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory môže viesť u vnímavých jedincov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.4).

Sildenafil (100 mg v jednorazovej dávke) neovplyvnil farmakokinetiku inhibítora HIV proteáz v rovnovážnom stave, sachinavíru, ktorý je substrátom/inhibítorom CYP3A4.

V súlade so známym účinkom sildenafilu na metabolickú cestu oxid dusnatý/cGMP (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil potencuje hypotenzívny účinok nitrátov, a preto je jeho súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súbežne s riociguátom. Klinické skúšania preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Sildenafil nemal klinicky významný vplyv na plazmatické hladiny perorálnych kontraceptív (etinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg).

Pridanie jednej dávky sildenafilu k sakubitrilu/valsartanu v rovnovážnom stave u pacientov s hypertenziou bolo spojené so signifikantne výraznejším znížením krvného tlaku v porovnaní s podávaním samotného sakubitrilu/valsartanu. Preto je potrebná opatrnosť pri začatí liečby sildenafilom u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom.

Pediatrická populácia

Interakčné klinické skúšania sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku a antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na nedostatok údajov o účinnosti Revatia u gravidných žien sa Revatio neodporúča užívať u žien v reprodukčnom veku, pokiaľ nepoužívajú súbežne vhodnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití sildenafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu a embryonálny/fetálny vývoj. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Vzhľadom na nedostatok údajov sa má Revatio používať u gravidných žien iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované klinické skúšania u dojčiacich žien. Údaje od jednej dojčiacej ženy naznačujú, že sildenafil a jeho aktívny metabolit, N-demetylsildenafil, sa vo veľmi malých množstvách vylučujú do materského mlieka. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje týkajúce sa nežiaducich účinkov u dojčených detí, ale nepredpokladá sa, že by požité množstvá spôsobovali nejaké nežiaduce účinky. Predpisujúci lekári majú starostlivo zvážiť klinickú potrebu matky užívať sildenafil a akékoľvek potenciálne nežiaduce účinky u dojčeného dieťaťa.

Fertilita

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Revatio má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže závrat a zmenené videnie boli hlásené v klinických skúšaniach so sildenafilom, pacienti predtým, ako budú viesť vozidlá a obsluhovať stroje, majú poznať, ako reagujú na podanie Revatia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V pivotnom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s Revatiom pri pľúcnej artériovej hypertenzii bolo 207 pacientov randomizovaných a liečených dávkami 20 mg, 40 mg alebo 80 mg Revatia TID a 70 pacientov bolo randomizovaných na placebo. Liečba trvala 12 týždňov. Celková

frekvencia prerušenia liečby u pacientov liečených sildenafilom v dávkach 20 mg, 40 mg a 80 mg TID bola 2,9 %, 3,0 % a 8,5 % v uvedenom poradí, v porovnaní s 2,9 % u placebo. Z 277 pacientov liečených v pivotnom klinickom skúšaní prešlo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania 259 pacientov. V nej sa podávali dávky do 80 mg trikrát denne (4-krát vyššie ako odporúčaná dávka 20 mg trikrát denne) a po 3 rokoch 87 % zo 183 pacientov na skúmanej liečbe užívalo 80 mg Revatia TID.

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s Revatiom ako doplnkom k intravenóznemu epoprostenolu u pľúcnej artériovej hypertenzie bolo celkovo 134 pacientov liečených Revatiom (s vopred stanoveným zvyšovaním dávky začínajúcim z 20 mg na 40 mg a potom na 80 mg trikrát denne podľa znášanlivosti) a epoprostenolom a 131 pacientov bolo liečených placebom a epoprostenolom. Dĺžka liečby bola 16 týždňov. Celková frekvencia prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov u pacientov liečených sildenafilom/epoprostenolom bola 5,2 % v porovnaní s 10,7 % u pacientov liečených placebom/epoprostenolom. Nedávno hlásenými nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli oveľa častejšie v skupine so sildenafilom/epoprostenolom, bola okulárna hyperémia, rozmazané videnie, upchatý nos, nočné potenie, bolesť chrbta a suchosť v ústach. Známe nežiaduce reakcie bolesti hlavy, návaly tepla, bolesti v končatinách a edém boli zaznamenané s vyššou frekvenciou u pacientov liečených sildenafilom/epoprostenolom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom/epoprostenolom. Z pacientov, ktorí ukončili úvodnú liečbu, prešlo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania 242 pacientov. V nej sa podávali dávky do 80 mg TID a po 3 rokoch 68 % zo 133 pacientov na skúmanej liečbe užívalo 80 mg Revatia TID.

V dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaní boli nežiaduce účinky obvyčajne mierne až stredne závažné. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami, ktoré sa vyskytli ($\geq 10\%$) u Revatia v porovnaní s placebom boli bolesti hlavy, návaly tepla, dyspepsia, hnačka a bolesť v končatinách.

V klinickom skúšaní hodnotiacom účinok rôznych úrovní dávok sildenafilu boli bezpečnostné údaje pre sildenafil 20 mg TID (odporúčaná dávka) a pre sildenafil 80 mg TID (4-násobok odporúčanej dávky) konzistentné s bezpečnostným profilom sildenafilu stanoveným v predchádzajúcom PAH skúšaní u dospelých.

Zoznam nežiaducich reakcií usporiadaný do tabuľky

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u $> 1\%$ pacientov liečených Revatiom a boli častejšie ($> 1\%$ rozdiel) u Revatia v pivotnom klinickom skúšaní alebo v spoločnom súbore údajov z oboch placebom kontrolovaných klinických skúšaní pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie Revatiom v dávkach 20, 40 alebo 80 mg TID, sú uvedené v tabuľke 1 nižšie podľa triedy a skupín frekvencií (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov)). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Hlásenia po uvedení lieku na trh sú uvedené kurzívou.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u dospelých s PAH z placebom kontrolovaných klinických skúšaní so sildenafilom a zo skúseností po uvedení lieku na trh

MedDRA trieda orgánových systémov (V.14.0)	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	
Časté	celulitída, chrípka, zápal priedušiek, zápal prínosových dutín, rinitída, gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	retencia tekutín
Psychické poruchy	
Časté	nespavosť, úzkosť

MedDRA trieda orgánových systémov (V.14.0)	Nežiaduca reakcia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	migréna, tremor, parestézie, pocit pálenia, hypestézia
Poruchy oka	
Časté	krvácanie do sietnice, poškodenie zraku, rozmazané videnie, fotofóbia, chromatopsia, cyanopsia, podráždenie očí, okulárna hyperémia
Menej časté	zníženie zrakovkej ostrosti, diplopia, neprirodzené pocity v oku
Neznáme	nearteritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION) *, oklúzia ciev sietnice*, poruchy v zornom poli*
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	závrat
Neznáme	<i>náhla strata sluchu</i>
Poruchy ciev	
Veľmi časté	návaly tepla
Neznáme	<i>hypotenzia</i>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	epistaxa, kašeľ, upchatý nos
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, dyspepsia
Časté	gastritída, gastroezofageálna refluxná choroba, hemoroidy, nafúknutie brucha, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	alopécia, erytém, nočné potenie
Neznáme	<i>vyrážka</i>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	bolesť v končatinách
Časté	myalgia, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	penilné krvácanie, hematospermia, gynekomastia
Neznáme	<i>priapizmus, zvýšená erekcia</i>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	horúčka

* Tieto nežiaduce účinky/reakcie boli hlásené s neznámou frekvenciou u pacientov užívajúcich sildenafil na liečbu erektilnej dysfunkcie u mužov (MED).

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s Revatiom, do ktorej boli zaradení pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou vo veku 1 až 17 rokov, bolo liečených celkovo 174 pacientov trikrát denne v dávkovacej schéme s Revatiom buď s nízkou (10 mg u pacientov s hmotnosťou > 20 kg; žiadni pacienti s hmotnosťou ≤ 20 kg nedostávali nízkú dávku), strednou (10 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 8 – 20 kg; 20 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 – 45 kg; 40 mg u pacientov s hmotnosťou > 45 kg) alebo vysokou dávkou (20 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 8 – 20 kg; 40 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 – 45 kg; 80 mg u pacientov s hmotnosťou > 45 kg) a 60 pacientov bolo liečených placebom.

Profil nežiaducich reakcií pozorovaný v tomto pediatrickom klinickom skúšaní bol vo všeobecnosti zhodný s profilom u dospelých (pozri tabuľku vyššie). Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli (s frekvenciou ≥ 1 %) u pacientov užívajúcich Revatio (v kombinovaných dávkach) a s frekvenciou > 1 % u pacientov užívajúcich placebo, boli pyrexia, infekcia horných dýchacích ciest (každý 11,5 %), vracanie (10,9 %), zvýšená erekcia (zahŕňajúca spontánnu penilnú erekciu u mužských pacientov) (9,0 %), nauzea, bronchitída (každý 4,6 %), faryngitída (4,0 %), rinorea (3,4 %), a pneumónia, rinitída (každý 2,9 %).

Z 234 pediatrických pacientov liečených v krátkodobom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní 220 pacientov vstúpilo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania. Pacienti, ktorí boli na aktívnej liečbe sildenafilom, pokračovali v rovnakej dávkovacej schéme, kým pacienti, ktorým bolo v krátkodobom klinickom skúšaní podané placebo, boli náhodne zaradení do liečby sildenafilom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené počas celého trvania krátkodobého a dlhodobého klinického skúšania boli vo všeobecnosti podobné ako tie, ktoré sa pozorovali v krátkodobom klinickom skúšaní. Nežiaduce reakcie hlásené u > 10 % z 229 pacientov liečených sildenafilom (skupina s kombinovanými dávkami, vrátane 9 pacientov, ktorí nepokračovali v dlhodobom klinickom skúšaní) boli infekcia horných dýchacích ciest (31 %), bolesť hlavy (26 %), vracanie (22 %), bronchitída (20 %), faryngitída (18 %), pyrexia (17 %), hnačka (15 %), chrípka a epistaxa (12 % v oboch prípadoch). Väčšina týchto nežiaducich reakcií bola považovaná za miernu až stredne závažnú.

Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 94 (41 %) z 229 pacientov užívajúcich sildenafil. Z 94 pacientov, ktorí hlásili závažné nežiaduce udalosti bolo 14/55 (25,5 %) pacientov v skupine s nízkou dávkou, 35/74 (47,3 %) v skupine so strednou dávkou a 45/100 (45 %) v skupine s vysokou dávkou. Najčastejšie závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s frekvenciou ≥ 1 % u pacientov užívajúcich sildenafil (kombinované dávky) boli pneumónia (7,4 %), zlyhanie srdca, pľúcna hypertenzia (5,2 % v oboch prípadoch), infekcia horných dýchacích ciest (3,1 %), zlyhanie pravej komory srdca, gastroenteritída (2,6 % v oboch prípadoch), synkopa, bronchitída, bronchopneumónia, pľúcna artériová hypertenzia (2,2 % vo všetkých prípadoch), bolesť na hrudi, zubný kaz (1,7 % v oboch prípadoch) a kardiogénny šok, vírusová gastroenteritída, infekcia močových ciest (1,3 % vo všetkých prípadoch).

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti boli považované za súvisiace s liečbou: enterokolitída, konvulzia, hypersenzitivita, stridor, hypoxia, neurosenzorická hluchota a ventrikulárna arytmia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi boli po podaní jednorazových dávok do 800 mg nežiaduce reakcie podobné ako pri podaní nižších dávok, ale vyskytovali sa častejšie a boli závažnejšie. Jednorazové dávky 200 mg viedli k vyššiemu výskytu nežiaducich reakcií (bolesť hlavy, návaly, závrat, dyspepsia, nazálna kongescia a zmena videnia).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia. Keďže sildenafil je pevne viazaný na bielkoviny plazmy a neeliminuje sa močom, nie je pravdepodobné, že by renálna dialýza mala urýchliť klírens sildenafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, lieky používané pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE03

Mechanizmus účinku

Sildenafil je účinný a selektívny inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), špecifickej pre cyklický guanozínmonofosfát (cGMP). Je to enzým, ktorý zodpovedá za degradáciu cGMP. Okrem prítomnosti tohto enzýmu v kavernóznom telese penisu sa PDE5 nachádza aj v cievnom riečisku pľúc. Sildenafil preto zvyšuje cGMP v bunkách hladkých svalov pľúcnych ciev, čo vedie k ich relaxácii. U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou to môže viesť k vazodilatácii v pľúcnom riečisku, a v menšej miere aj ku vazodilatácii v systémovom obeh.

Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* preukázali, že sildenafil je selektívny pre PDE5. Jeho účinok je výraznejší na PDE5 ako na ostatné známe fosfodiesterázy. Sildenafil je 10-krát selektívnejší pre PDE5 ako pre PDE6, ktorá sa podieľa na fototransdukcii v retine. Má 80-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE1 a viac ako 700-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Obzvlášť, sildenafil má 4 000-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE3, cAMP špecifickú izoformu fosfodiesterázy, ktorá sa podieľa na kontrole kontraktility srdcového svalu.

Sildenafil spôsobuje mierny a prechodný pokles tlaku krvi, vo väčšine prípadov bez klinického významu. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s artériovou hypertenziou poklesol systolický tlak oproti východiskovej hodnote v priemere o 9,4 mm Hg a diastolický o 9,1 mm Hg. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s pľúcnou artériovou hypertenziou sa pozorovali menej výrazné zmeny v poklese tlaku krvi (oba, systolický, ako aj diastolický tlak sa znížili o 2 mm Hg). Pri odporúčanej dávke 20 mg trikrát denne neboli pozorované žiadne poklesy systolického alebo diastolického tlaku.

Podávanie jednorazových dávok až do 100 mg u zdravých dobrovoľníkov nevedlo k žiadnemu klinicky relevantnému účinku na EKG. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s pľúcnou artériovou hypertenziou sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny na EKG.

V klinickom skúšaní zameranom na hemodynamické účinky jednorazovej perorálnej dávky 100 mg sildenafilu u 14 pacientov s ťažkou koronárnou artériovou chorobou (coronary artery disease, CAD) (> 70 % stenóza aspoň jednej koronárnej artérie) poklesol stredný pokojový systolický krvný tlak o 7 % a diastolický krvný tlak o 6 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Stredný pľúcny systolický tlak krvi poklesol o 9 %. Sildenafil nemal vplyv na srdcový výdaj a nevedol ku zhoršeniu krvného prietoku cez stenózne koronárne artérie.

U niektorých pacientov sa jednu hodinu po podaní dávky 100 mg sildenafilu pri použití Farnsworthovho-Munsellovho testu so 100 farebnými odtieňmi pozorovali mierne a prechodné rozdiely v rozlišovaní farieb (modrá/zelená). Dve hodiny po podaní sa už nezaznamenali žiadne účinky. Možný mechanizmus tejto zmeny v rozlišovaní farieb súvisí s inhibíciou PDE6, ktorá hrá úlohu vo fototransdukčnej kaskáde retiny. Sildenafil neovplyvňuje ani ostrosť, ani kontrast videnia. V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s malým počtom pacientov s dokumentovaným včasným štádiom vekom podmienenej makulárnej degenerácie (n = 9) neboli vo vykonaných testoch videnia (ostrosť videnia, Amslerova mriežka, rozlíšenie farieb pri simulovanom dopravnom osvetlení, Humphreyho perimeter a fotostres) dokázané žiadne významné zmeny vplyvom sildenafilu (jednorazová dávka 100 mg).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie s 278 pacientmi s primárnou pľúcnou hypertenziou, PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva

a PAH po chirurgickej liečbe vrodenej srdcovej chyby. Pacienti boli randomizovaní do jednej zo štyroch liečených skupín: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg alebo sildenafil 80 mg trikrát denne. Z 278 randomizovaných pacientov dostalo 277 pacientov aspoň jednu dávku skúšaného lieku. Súbor pacientov tvorilo 68 mužov (25 %) a 209 žien (75 %) s priemerným vekom 49 rokov (v rozpätí 18 – 81 rokov) a východiskovými hodnotami 6-minútového testu chôdze od 100 do 450 metrov vrátane (priemer: 344 metrov). 175 (63 %) zaradených pacientov malo diagnostikovanú primárnu pľúcnu hypertenziu, 84 (30 %) malo diagnostikovanú PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva a 18 (7 %) pacientov malo diagnostikovanú PAH následne po chirurgickej korekcii vrodenej srdcovej chyby. Väčšina pacientov mala funkčný stupeň II podľa WHO (107/277, 39 %) alebo III (160/377, 58 %) s priemernými východiskovými hodnotami pri 6-minútovej chôdzi 378 metrov, resp. 326 metrov; menej pacientov malo stupeň I (1/277, 0,4 %) alebo IV (9/277, 3 %) ako východiskovú hodnotu. Do klinického skúšania neboli zaradení pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory < 45 % alebo s frakčným skrátením ľavej komory < 0,2.

Sildenafil (alebo placebo) sa pridal k základnej liečbe pacientov, ktorá mohla zahŕňať kombináciu antikoagulancií, digoxínu, blokátorov kalciových kanálov, diuretík alebo kyslíka. Nesmeli sa používať prostacyklín, analógy prostacyklínu a antagonisty endotelínového receptora ako prídavná liečba, a ani doplnková liečba arginínom. Pacienti, u ktorých predtým zlyhala liečba bosentanom, boli z klinického skúšania vyradení.

Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze (6MWD) v 12. týždni liečby. Vo všetkých troch skupinách so sildenafilom bolo v porovnaní so skupinami s placebom zaznamenané štatisticky významné predĺženie 6MWD. Pre jednotlivé dávky sildenafilu 20 mg, 40 mg a 80 mg TID predstavovalo zlepšenie 6MWD po korekcii na placebo 45 metrov ($p < 0,0001$), 46 metrov ($p < 0,0001$) a 50 metrov ($p < 0,0001$). Medzi jednotlivými dávkami sildenafilu nebol v účinku významný rozdiel. U pacientov s východiskovým 6MWD < 325 m bola pozorovaná lepšia účinnosť pri vyšších dávkach (zlepšenie po korekcii na placebo 58 metrov, 65 metrov a 87 metrov pre dávky 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí).

Pri analýze podľa funkčného stupňa WHO sa pozorovalo v skupine s dávkou 20 mg štatisticky významné predĺženie 6MWD. Pre stupeň II a III predstavovalo zlepšenie po korekcii na placebo 49 metrov ($p = 0,0007$) a 45 metrov ($p = 0,0031$).

Zlepšenie 6MWD bolo zjavné po 4 týždňoch liečby a tento účinok pretrvával aj v 8. a 12. týždni. Výsledky boli všeobecne zhodné v podskupinách rozdelených podľa etiológie (primárnej PAH a PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva), funkčného stupňa podľa WHO, pohlavia, rasy, lokálnych údajov, stredného tlaku v pľúcnici (mPAP) a indexovanej pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVRI).

Pacienti pri všetkých dávkovaniach sildenafilu dosiahli v porovnaní s placebom štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (mPAP) a pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR). Účinky liečby korigovanej na placebo s mPAP predstavovali -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) a -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) pre sildenafil v dávke 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí. Účinky liečby korigovanej na placebo s PVR predstavovali -178 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$) a -320 dyn.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) pre sildenafil v dávke 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí. Percentuálne zníženie PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) v 12. týždni pre sildenafil 20 mg, 40 mg a 80 mg TID bolo proporcionálne výraznejšie ako zníženie systémovej vaskulárnej rezistencie (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Účinok sildenafilu na mortalitu nie je známy.

U väčšieho percenta pacientov sa preukázalo zlepšenie aspoň o jednu funkčnú triedu WHO v 12. týždni pri každej z dávok sildenafilu (t.j. 28 %, 36 % a 42 % osôb, ktoré užívali dávky 20 mg, 40 mg a 80 mg TID sildenafilu, v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom (7 %). Zodpovedajúce pomery šancí boli 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) a 5,75 ($p < 0,0001$).

Dlhodobé údaje o prežívaní populácie bez inej liečby

Pacienti zaradení do pívotného klinického skúšania boli vhodní na zaradenie do dlhodobého otvoreného pokračovacieho skúšania. Po 3 rokoch užívalo 87 % pacientov dávku 80 mg TID. V pívotnom klinickom skúšaní bolo liečených Revatiom celkovo 207 pacientov a ich dlhodobé prežívanie bolo hodnotené minimálne počas 3 rokov. V tejto populácii boli 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné odhady prežívania pomocou Kaplanových-Meierových kriviek 96 %, 91 % a 82 %. Prežívanie pacientov s funkčným stupňom II podľa WHO pri vstupe do klinického skúšania bolo po 1, 2 a 3 rokoch 99 %, 91 % a 84 % a u pacientov s funkčným stupňom III podľa WHO pri úvode do klinického skúšania bolo 94 %, 90 % a 81 %.

Účinnosť u dospelých pacientov s PAH (pri použití v kombinácii s epoprostenolom)

Bola vykonaná randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická skúška s 267 pacientmi s PAH, ktorí boli stabilizovaní intravenózne podávaným epoprostenolom. Pacientov s PAH tvorili pacienti s primárnou pľúcnou artériovou hypertenziou (212/267, 79 %) a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva (55/267, 21 %). Väčšina pacientov mala funkčný stupeň II podľa WHO (68/267, 26 %) alebo III (175/267, 66 %); menej pacientov malo stupeň I (3/267, 1 %) alebo IV (16/267, 6 %) ako východiskovú hodnotu; u niekoľkých pacientov funkčný stupeň podľa WHO nebol známy. Pacienti boli randomizovaní do skupiny s placebom alebo sildenafilom (s vopred stanoveným zvyšovaním dávky začínajúcim z 20 mg na 40 mg, a potom na 80 mg trikrát denne podľa znášanlivosti) pri použití v kombinácii s intravenózne podávaným epoprostenolom.

Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze v 16. týždni liečby. U sildenafilu bolo v porovnaní s placebom zaznamenané štatisticky významné predĺženie vzdialenosti pri 6-minútovej chôdzi. Priemerné zlepšenie testu chôdze po korekcii na placebo predstavovalo 26 metrov v prospech sildenafilu (95 % CI: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). U pacientov s východiskovou hodnotou testu chôdze ≥ 325 metrov bol účinok liečby 38,4 metra v prospech sildenafilu; u pacientov s východiskovou hodnotou testu chôdze < 325 metrov bol účinok liečby 2,3 metra v prospech placeba. U pacientov s primárnou PAH bol účinok liečby 31,1 metra v porovnaní so 7,7 metra u pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Rozdiel vo výsledkoch medzi týmito randomizovanými podskupinami mohol vzniknúť náhodou vzhľadom na ich obmedzenú veľkosť reprezentovanej vzorky.

Pacienti liečení sildenafilom dosiahli v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (mPAP). Priemerný účinok liečby po korekcii na placebo predstavoval - 3,9 mmHg v prospech sildenafilu (95 % CI: - 5,7, - 2,1) ($p = 0,00003$). Sekundárnym hodnoteným parametrom bol čas do klinického zhoršenia stavu definovaný ako čas od randomizácie do vzniku prvej príhody klinického zhoršenia (smrť, transplantácia pľúc, začatie liečby bosentanom alebo klinické zhoršenie vyžadujúce úpravu liečby epoprostenolom). Liečba sildenafilom signifikantne oddialila čas do klinického zhoršenia PAH v porovnaní s placebom ($p = 0,0074$). Klinické zhoršenie nastalo u 23 pacientov v skupine s placebom (17,6 %) v porovnaní s 8 pacientmi v skupine užívajúcej sildenafil (6,0 %).

Dlhodobé údaje o prežívaní v základnej epoprostenolovom klinickom skúšaní

Pacienti zaradení do klinického skúšania s prídavnou liečbu epoprostenolom boli vhodní na zaradenie do dlhodobého otvoreného pokračovacieho klinického skúšania. Po 3 rokoch užívalo 68 % pacientov dávku 80 mg TID. V úvodnej klinickom skúšaní bolo liečených Revatiom celkovo 134 pacientov a ich dlhodobé prežívanie bolo hodnotené minimálne počas 3 rokov. V tejto populácii boli 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné odhady prežívania pomocou Kaplanových-Meierových kriviek 92 %, 81 % a 74 %.

Bezpečnosť a účinnosť u dospelých pacientov s PAH (pri použití v kombinácii s bosentanom)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie so 103 klinicky stabilizovanými pacientmi s PAH (funkčný stupeň II a III podľa WHO), ktorí boli liečení bosentanom minimálne počas troch mesiacov. Pacienti s PAH zahŕňali pacientov s primárnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Pacienti boli randomizovaní do skupín s placebom alebo sildenafilom (20 mg trikrát denne), v kombinácii s bosentanom (62,5 – 125 mg dvakrát denne). Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote

vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovej chôdzi (6MWD) v 12. týždni liečby. Výsledky ukazujú, že neexistuje významný rozdiel medzi priemernou zmenou voči východiskovej hodnote testu 6MWD pozorovanou pri podávaní sildenafilu (20 mg trikrát denne) 13,62 m (95 % CI: - 3,89 až 31,12) a placebo 14,08 m (95 % CI: - 1,78 až 29,95).

Rozdiely vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovej chôdzi boli pozorované medzi pacientmi s primárnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. U pacientov s primárnou PAH (67 pacientov) boli priemerné zmeny voči východiskovej hodnote 26,39 m (95 % CI: 10,70 až 42,08) v skupine so sildenafilom a 11,84 m (95 % CI: - 8,83 až 32,52) v skupine s placebom. U pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva (36 pacientov) boli však priemerné zmeny voči východiskovej hodnote 18,32 m (95 % CI: - 65,66 až 29,02) v skupine so sildenafilom a 17,50 m (95 % CI: - 9,41 až 44,41) v skupine s placebom.

Z celkového hľadiska boli nežiaduce udalosti vo všeobecnosti podobné v oboch liečebných skupinách (sildenafil v kombinácii s bosentanom v porovnaní so samotným bosentanom) a v súlade so známym bezpečnostným profilom sildenafilu pri použití v monoterapii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Vplyv na mortalitu u dospelých s PAH

Klinické skúšanie skúmajúce vplyv rôznych úrovní dávok sildenafilu na mortalitu u dospelých s PAH sa uskutočnilo po pozorovaní zvýšeného rizika mortality u pediatrických pacientov užívajúcich vysokú dávku sildenafilu TID, na základe ich telesnej hmotnosti, v porovnaní s tými, ktorí užívali nižšiu dávku, v dlhodobom pokračovaní pediatrického klinického skúšania (pozri nižšie Pediatrická populácia – *Pľúcna artériová hypertenzia* – Údaje z dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania).

Toto klinické skúšanie bolo randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie s paralelnými skupinami u 385 dospelých s PAH. Pacienti boli náhodne zaradení, v pomere 1 : 1 : 1, do jednej z troch dávkovacích skupín (5 mg TID (4-násobne nižšia ako odporúčaná dávka), 20 mg TID (odporúčaná dávka) a 80 mg TID (4-násobok odporúčanej dávky)). Celkovo sa väčšina účastníkov predtým neliečila na PAH (83,4 %). U väčšiny účastníkov bola etiológia PAH idiopatická (71,7 %). Najčastejšia bola funkčná trieda III podľa WHO (57,7 % účastníkov). Všetky tri liečené skupiny boli dobre vyvážené vo vzťahu k východiskovým demografickým údajom kategórií podľa anamnézy liečby PAH a etiologie PAH, ako aj podľa funkčných tried WHO.

Miery mortality boli 26,4 % (n = 34) pre dávku 5 mg TID, 19,5 % (n = 25) pre dávku 20 mg TID a 14,8 % (n = 19) s dávkou 80 mg TID.

Pediatrická populácia

Pľúcna artériová hypertenzia

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní porovnávajúcom paralelné skupiny s rôznym rozsahom dávok bolo celkovo liečených celkovo 234 pacientov vo veku od 1 do 17 rokov. Pacienti (38 % mužov a 62 % žien) mali telesnú hmotnosť ≥ 8 kg a primárnu pľúcnu hypertenziu (PPH) [33 %] alebo sekundárnu pľúcnu artériovú hypertenziu (PAH) k vrodenej srdcovej chybe [systémovo-pľúcny skrat 37 %, chirurgická korekcia 30 %]. V tomto klinickom skúšaní 63 z 234 (27 %) pacientov malo < 7 rokov (z nich nízku dávku sildenafilu užívali = 2; strednú dávku = 17; vysokú dávku = 28; placebo = 16 pacienti) a 171 z 234 (73 %) pacientov malo 7 rokov a viac (z nich nízku dávku sildenafilu užívali = 40; strednú dávku = 38; a vysokú dávku = 49, placebo = 44 pacienti). Najviac pacientov malo na začiatku liečby funkčný stupeň I podľa WHO (75/234, 32 %) alebo II (120/234, 51 %); menej pacientov malo funkčný stupeň III (35/234, 15 %) alebo IV (1/234, 0,4 %); a niekoľko pacientov (3/234, 1,3 %) malo funkčný stupeň podľa WHO neznámy.

Pacienti boli bez špecifickej PAH liečby a užívanie prostacyklínu, analógov prostacyklínu a antagonistov endotelínového receptora a ani doplnková liečba arginínom, nitráty, alfablokátory a silné CYP450 3A4 inhibítory neboli povolené.

Primárnym cieľom klinického skúšania bolo posúdiť účinnosť 16-týždňovej chronickej liečby perorálnym sildenafilom u detí a dospievajúcich zameranej na zlepšenie tolerancie fyzickej záťaže meranej spiroergometrickým testom (Cardiopulmonary Exercise Test, CPET) u pacientov, ktorí boli v rámci ich vývoja schopný test vykonať (n = 115). Sekundárne ciele zahŕňali hemodynamické monitorovanie, hodnotenie symptómov, funkčný stupeň podľa WHO, zmenu základnej liečby a meranie kvality života.

Pacienti boli zaradení do jednej z troch skupín liečených sildenafilom v dávkovacej schéme s nízkou (10 mg), strednou (10 – 40 mg) alebo vysokou dávkou (20 – 80 mg) Revatia podávanou trikrát denne alebo s placebom. Aktuálne dávky podávané v danej skupine boli závislé od telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). Podiel pacientov užívajúcich na začiatku klinického skúšania podporné lieky (antikoagulanciá, digoxín, blokátory kalciového kanála, diuretiká a/alebo kyslík) bol podobný v kombinovanej skupine pacientov liečených sildenafilom (47,7 %) a v skupine pacientov liečených placebom (41,7 %).

Primárnym cieľom v skupinách s kombinovanou dávkou bola percentuálna zmena spotreby kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) od začiatku liečby po 16. týždeň korigovaná voči placebo, hodnotená spiroergometrickým (CPET) testom (tabuľka 2). Celkovo 106 z 234 pacientov (45 %) bolo hodnotiteľných CPET testom, tento počet zahŕňal deti vo veku ≥ 7 rokov a deti vývojovo schopné vykonať test. Deti vo veku < 7 rokov (užívajúce kombinovanú dávku sildenafilu = 47; placebo = 16) boli hodnotiteľné len pre sekundárne ciele. Priemerné hodnoty spotreby kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) na začiatku klinického skúšania boli porovnateľné vo všetkých skupinách pacientov liečených sildenafilom (17,37 až 18,03 ml/kg/min) a mierne zvýšené v skupine pacientov liečených placebom (20,02 ml/kg/min). Výsledky hlavnej analýzy (skupiny s kombinovanou dávkou vs. placebo) neboli štatisticky významné ($p = 0,056$) (pozri tabuľku 2). Odhadovaný rozdiel medzi strednou dávkou sildenafilu a placebom bol 11,33 % (95 % CI: 1,72 až 20,94) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: % zmena VO_2 oproti vstupnému vyšetreniu, korigovaná voči placebo

Liečebná skupina	Odhadovaný rozdiel	95 % interval spoľahlivosti
Nízka dávka (n = 24)	3,81	-6,11, 13,73
Stredná dávka (n = 26)	11,33	1,72, 20,94
Vysoká dávka (n = 27)	7,98	-1,64, 17,60
Skupiny s kombinovanou dávkou (n = 77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19, 15,60

n = 29 pre skupinu s placebom

Odhady založené na ANCOVA s úpravami pre kovarianty vrcholovej VO_2 na začiatku klinického skúšania, etiológie a telesnej hmotnosti.

Zlepšenie závislé od dávky bolo pozorované u indexovanej pľúcnej vaskulárnej rezistencie (Pulmonary vascular resistance index, PVRI) a stredného tlaku v pľúcnici (Mean pulmonary arterial pressure, mPAP). V oboch skupinách pacientov so strednou a vysokou dávkou sildenafilu sa pozorovalo zníženie PVRI v porovnaní s placebom o 18 % (95 % CI: 2 % až 32 %) a o 27 % (95 % CI: 14 % až 39 %), zatiaľ čo v skupine pacientov s nízkou dávkou nebol pozorovaný významný rozdiel oproti placebo (rozdiel 2 %). V skupinách pacientov s vysokou a strednou dávkou boli zobrazené zmeny mPAP od začiatku sledovania v porovnaní s placebom o -3,5 mmHg (95 % CI: -8,9, 1,9) a o -7,3 mmHg (95 % CI: -12,4, -2,1), zatiaľ čo v skupine pacientov s nízkou dávkou sa pozorovala malá zmena oproti placebo (zmena o 1,6 mmHg). Zlepšenie sa pozorovalo pri srdcovom indexe vo všetkých troch skupinách so sildenafilom v porovnaní s placebom, a to o 10 %, 4 % a 15 % v skupine s nízkou, strednou a vysokou dávkou.

Signifikantné zlepšenie funkčného stupňa sa preukázalo len u pacientov v skupine s vysokou dávkou v porovnaní s placebom. Pomery šancí v skupinách pacientov liečených sildenafilom v nízkej, strednej

a vysokej dávke v porovnaní s placebom boli 0,6 (95 % CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % CI: 0,75, 6,69) a 4,52 (95 % CI: 1,56, 13,10).

Údaje z dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania

Z 234 pediatrických pacientov liečených v krátkodobom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, vstúpilo 220 pacientov do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania. Pacienti, ktorým bolo v krátkodobom klinickom skúšaní podávané placebo, boli náhodne zaradení do liečby sildenafilom. Pacienti s hmotnosťou ≤ 20 kg boli zaradení do skupín so strednou alebo vysokou dávkou (1:1) a pacienti s hmotnosťou > 20 kg boli zaradení do skupín s nízkou, strednou alebo vysokou dávkou (1:1:1). Z celkového počtu 229 pacientov, ktorí dostávali sildenafil, bolo v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou 55, 74 a 100 pacientov. Počas krátkodobého a dlhodobého klinického skúšania sa celkové trvanie liečby od začiatku dvojitého zaslepenia u jednotlivých pacientov pohybovalo v rozmedzí 3 až 3129 dní. V liečebnej skupine so sildenafilom bolo stredné trvanie liečby 1 696 dní (s výnimkou 5 pacientov, ktorí v dvojito zaslepenom klinickom skúšaní dostávali placebo a neboli liečení v dlhodobom pokračovacom klinickom skúšaní).

Odhady prežívania po 3 rokoch pomocou Kaplanových-Meierových kriviek u pacientov s hmotnosťou > 20 kg na začiatku sledovania boli 94 %, 93 % a 85 % v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou; u pacientov s hmotnosťou ≤ 20 kg na začiatku sledovania boli odhady prežívania v skupinách so strednou a vysokou dávkou 94 % a 93 % (pozri časti 4.4 a 4.8).

Počas klinického skúšania bolo hlásených celkovo 42 úmrtí, či už v období počas liečby alebo hlásených v rámci ďalšieho sledovania prežívania. K 37 úmrtiam došlo pred rozhodnutím Výboru pre monitorovanie údajov postupne redukovať dávkovanie u pacientov na nižšie dávky na základe pozorovanej nerovnováhy úmrtnosti pri zvýšených dávkach sildenafilu. Z týchto 37 úmrtí bol počet úmrtí (%) v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) a 22/100 (22 %). Následne bolo hlásených ďalších 5 úmrtí. Príčiny úmrtí boli v súvislosti s PAH. U pediatrických pacientov s PAH sa nesmú používať vyššie než odporúčané dávky (pozri časti 4.2, a 4.4).

Spotreba kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) bola hodnotená 1 rok po začatí placebom kontrolovaného klinického skúšania. Z pacientov liečených sildenafilom, ktorí boli v rámci svojho stupňa vývoja schopní vykonať spiroergometrické vyšetrenie CPET, 59/114 pacientov (52 %) nepreukázalo žiadne zhoršenie vrcholovej VO_2 oproti začiatku liečby sildenafilom. Podobne 191 z 229 pacientov (83 %), ktorí užívali sildenafil, si podľa posúdenia po 1 roku buď uchovalo, alebo zlepšilo svoj funkčný stupeň podľa WHO.

Pretrvávajúca pľúcna hypertenzia novorodencov

Randomizované, dvojito zaslepené, dvojramenné, placebom kontrolované klinické skúšanie v paralelných skupinách sa ukutočnila u 59 novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN) alebo s hypoxickým respiračným zlyhaním (*hypoxic respiratory failure*, HRF) a s rizikom PPHN s indexom oxygenácie (OI) >15 a <60 . Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť sildenafilu i.v., keď sa používa spolu s inhaláciou oxidu dusnatého (iNO) v porovnaní s iNO samotným.

Primárnymi koncovými spolu-ukazovateľmi boli miera zlyhania liečby, definovaná ako potreba doplnujúcej liečby zameranej na PPHN, potreba mimotelovej membránovej oxygenácie (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) alebo úmrtie počas klinického skúšania; a čas do liečby iNO po i.v. podaní skúšaného lieku u pacientov, u ktorých liečba nezlyhala. Rozdiel v miere zlyhania liečby medzi dvoma liečenými skupinami nebol štatisticky signifikantný (27,6 % v skupine iNO + i.v. sildenafil a 20,0% v iNO + placebo). U pacientov, u ktorých nezlyhala liečba, bol priemerný čas do podania iNO liečby po i.v. podaní skúšaného lieku rovnaký v oboch liečených skupinách, približne 4,1 dňa.

V skupine liečenej iNO + i.v. sildenafil sa zaznamenali nežiaduce udalosti v dôsledku liečby u 22 (75,9 %) a závažné nežiaduce udalosti u 7 (24,1 %) účastníkov; v skupine liečenej iNO + placebo

sa zaznamenali nežiaduce udalosti v dôsledku liečby u 19 (63,3 %) a závažné nežiaduce udalosti u 2 (6,7 %) účastníkov. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami v dôsledku liečby v skupine liečenej iNO + i.v. sildenafil boli hypotenzia (8 [27,6 %] účastníkov), hypokaliémia (7 [24,1 %] účastníkov), anémia a syndróm z vysadenia lieku (každý u 4 [13,8 %] účastníkov) a bradykardia (3 [10,3 %] účastníci); v skupine liečenej iNO + placebo sa zaznamenali pneumotorax (4 [13,3 %] účastníci), anémia, edém, hyperbilirubinémia, zvýšený C-reaktívny proteín a hypotenzia (každý u 3 [10,0 %] účastníkov) (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Sildenafil sa rýchlo vstrebáva. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú do 30 – 120 minút (v priemere 60 minút) po perorálnom užití lieku nalačno. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 41 % (v rozmedzí 25 – 63 %). Pri perorálnom podávaní sildenafilu trikrát denne sa zvyšuje hodnota AUC a C_{max} úmerne dávke v rozmedzí 20 – 40 mg. Pri perorálnom podávaní 80 mg sildenafilu trikrát denne sa pozorovalo väčšie ako dávkovo úmerné zvýšenie jeho plazmatických hladín. Biologická dostupnosť sildenafilu po perorálnom podaní 80 mg trikrát denne bola u pacientov s plúcnou artériovou hypertenziou v priemere o 43 % (90 % IS: 27 % – 60 %) vyššia v porovnaní s nižšími dávkami.

Ak sa sildenafil užíva súbežne s jedlom, rýchlosť absorpcie sa zníži, pričom priemerné oneskorenie t_{max} je 60 minút a priemerné zníženie C_{max} je 29 %, avšak rozsah absorpcie nie je významne ovplyvnený (AUC je znížená o 11 %).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) sildenafilu je 105 l, čo naznačuje distribúciu do tkanív. Pri perorálnom podávaní 20 mg sildenafilu trikrát denne sú jeho priemerné maximálne celkové plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave približne 113 ng/ml. Sildenafil a jeho hlavný cirkulujúci N-desmetylm metabolit sa viaže v 96 % na plazmatické bielkoviny. Väzba na bielkoviny nie je závislá od celkových koncentrácií lieku.

Biotransformácia

Sildenafil je metabolizovaný predovšetkým hepatálnymi mikrozomálnymi izoenzýmami CYP3A4 (hlavná metabolická cesta) a CYP2C9 (vedľajšia metabolická cesta). Hlavný cirkulujúci metabolit sildenafilu je výsledkom N-demetylácie sildenafilu. Tento metabolit má profil selektivity pre fosfodiesterázu podobný sildenafilu a účinnosť *in vitro* na PDE5 približne 50 % v porovnaní s materským liečivom. N-desmetylm metabolit je ďalej metabolizovaný a terminálny polčas je približne 4 h. U pacientov s plúcnou artériovou hypertenziou plazmatické koncentrácie N-desmetylm metabolitu predstavujú približne 72 % koncentrácie sildenafilu pri podávaní 20 mg trikrát denne (čo sa premieta do 36 % podielu na farmakologickom účinku sildenafilu). Následné ovplyvnenie účinnosti nie je známe.

Eliminácia

Celkový telový klírens sildenafilu je 41 l/h a terminálny fázový polčas 3 – 5 h. Tak po perorálnom, ako aj po intravenóznom podaní sa sildenafil vylučuje vo forme metabolitov predovšetkým do stolice (približne 80 % podanej perorálnej dávky) a v menšej miere do moču (približne 13 % podanej perorálnej dávky).

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší pacienti

U zdravých starších dobrovoľníkov (65-ročných a starších) bol znížený klírens sildenafilu, čo viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií sildenafilu a aktívneho N-desmetylm metabolitu o približne 90 % v porovnaní s hodnotami u mladších zdravých dobrovoľníkov (18 – 45-ročných). Vzhľadom na rozdiely vo väzbe na plazmatické bielkoviny, ktoré sú podmienené vekom, bolo zodpovedajúce zvýšenie plazmatických koncentrácií voľného sildenafilu približne 40 %.

Renálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s ľahkým a stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30 – 80 ml/min) nebola zmenená farmakokinetika sildenafilu po podaní jednorazovej perorálnej dávky 50 mg. U dobrovoľníkov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bol klírens sildenafilu znížený a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poškodenia funkcie obličiek, sa AUC zvýšila o 100 % a C_{max} o 88 %. Okrem toho hodnoty AUC a C_{max} N-desmetylmethylmetabolitu sa signifikantne zvýšili o 200 % a o 79 % u jedincov s ťažkým poškodením funkcie obličiek v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek.

Hepatálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s ľahkou a stredne ťažkou cirhózou pečene (stupeň A a B podľa Childovho-Pughovho skóre) sa klírens sildenafilu znížil a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poškodenia funkcie pečene, sa AUC zvýšila o 85 % a C_{max} o 47 %. Navyše hodnoty AUC a C_{max} pre N-desmetylmethylmetabolit boli signifikantne vyššie o 154 %, resp. o 87 % u pacientov s cirhózou pečene v porovnaní s jedincami s normálnymi pečevnými funkciami. Farmakokinetika sildenafilu u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene nebola študovaná.

Populačná farmakokinetika

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou boli priemerné rovnovážne koncentrácie pri sledovaných dávkach 20 – 80 mg trikrát denne o 20 – 50 % vyššie než v porovnávannej skupine zdravých dobrovoľníkov. C_{max} dosiahla dvojnásobnú hodnotu oproti zdravým dobrovoľníkom. Oba výsledky napovedajú, že pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou majú oproti zdravým dobrovoľníkom nižší klírens a/alebo vyššiu biologickú dostupnosť sildenafilu *per os*.

Pediatrická populácia

Z analýzy farmakokinetického profilu sildenafilu u pacientov zaradených do pediatrických klinických skúšaní sa telesná hmotnosť ukázala ako dobrý prediktor expozície lieku u detí. Odhadované hodnoty polčasu koncentrácie sildenafilu v plazme sa pohybovali v rozmedzí 4,2 až 4,4 hodiny u pacientov s hmotnosťou v rozmedzí od 10 do 70 kg a neukázali žiadne rozdiely, ktoré by sa javili ako klinicky relevantné. Odhadovaná C_{max} po perorálnom podaní jednorazovej dávky sildenafilu 20 mg pre pacientov s hmotnosťou 70, 20 a 10 kg bola 49, 104 a 165 ng/ml. Odhadovaná C_{max} po perorálnom podaní jednorazovej dávky sildenafilu 10 mg pre pacientov s hmotnosťou 70, 20 a 10 kg bola 24, 53 a 85 ng/ml. Odhadovaný T_{max} bol približne 1 hodina a bol takmer nezávislý od telesnej hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U mláďat potkanov, ktoré boli pre- a postnatálne liečené sildenafilom v dávke 60 mg/kg, sa pozoroval menší počet mláďat vo vrhu, nižšia hmotnosť mláďat v 1. deň a znížené prežívanie do 4. dňa pri expozíciách, ktoré boli približne 50-násobkom očakávanej expozície u človeka pri dávke 20 mg trikrát denne. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

U zvierat neboli pri klinicky relevantných expozíciách pozorované žiadne nežiaduce reakcie s možným významom pre klinické použitie, ktoré by neboli tiež pozorované v klinických skúšaníach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok na perorálnu suspenziu:

Sorbitol (E 420)

Bezvodá kyselina citrónová

Sukralóza

Citrónan sodný (E 331)

Xantánová guma

Oxid titaničitý (E 171)

Benzoát sodný (E 211)

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Hroznová príchuť:

Maltodextrín

Koncentrát hroznovej šťavy

Arabská guma

Koncentrát ananásovej šťavy

Bezvodá kyselina citrónová

Prírodná príchuť

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii je perorálna suspenzia stabilná 30 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Perorálna suspenzia

Uchovávať pri teplote do 30 °C alebo v chladničke (2°C až 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie zloženej perorálnej suspenzie, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna 125 ml jantárová sklenená fľaška (s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom) obsahuje 32,27 g prášku na perorálnu suspenziu.

Jedna rekonštituovaná fľaška obsahuje 112 ml perorálnej suspenzie, z čoho 90 ml je určených pre dávkovanie a podanie.

Veľkosť balenia: 1 fľaška

Každé balenie obsahuje aj polypropylénovú odmerku (s označením 30 ml), polypropylénovú perorálnu dávkovaciu striekačku (3 ml) s HDPE piestom a LDPE adaptérom zatlačeným vo fľaške.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

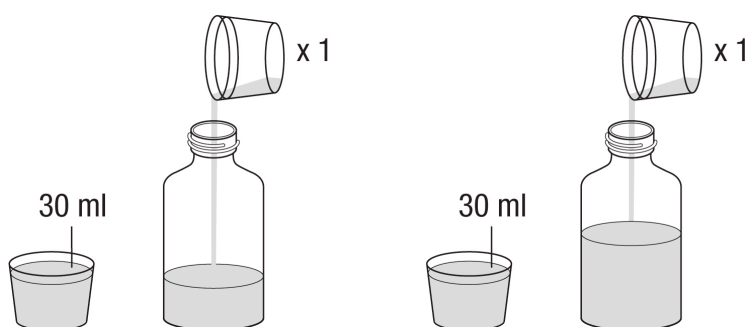
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Odporúča sa, aby lekárnik pacientovi pred vydaním lieku rekonštituoval Revatio perorálnu suspenziu.

Pokyny na rekonštitúciu

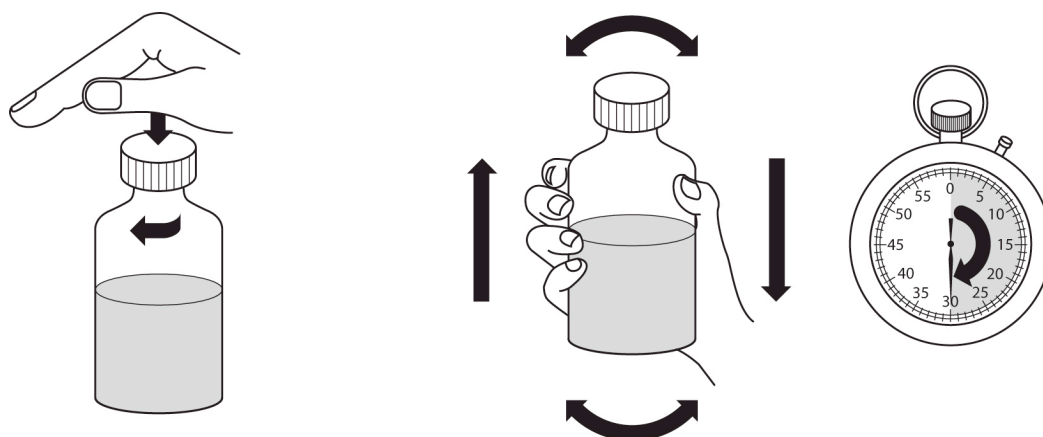
Poznámka: Celkový objem 90 ml (3 x 30 ml) vody, bez ohľadu na dávku, ktorú užívate, sa má použiť na rekonštitúciu obsahu fľašky

1. Poklepte po fľaške, aby sa uvoľnil prášok.
2. Odstráňte kryt.
3. Odmerajte 30 ml vody naplnením odmerky (priloženej v škatuľke) po značku a potom nalejte vodu do fľašky. Pomocou odmerky odmerajte ďalších 30 ml vody a pridajte ju do fľašky. (obrázok 1).



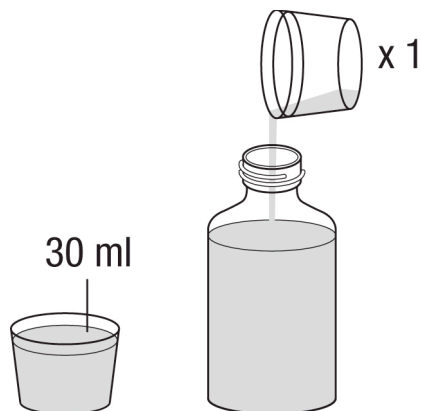
obrázok 1

4. Nasadte kryt a dôkladne fľašku pretrepávajte minimálne počas 30 sekúnd. (obrázok 2).



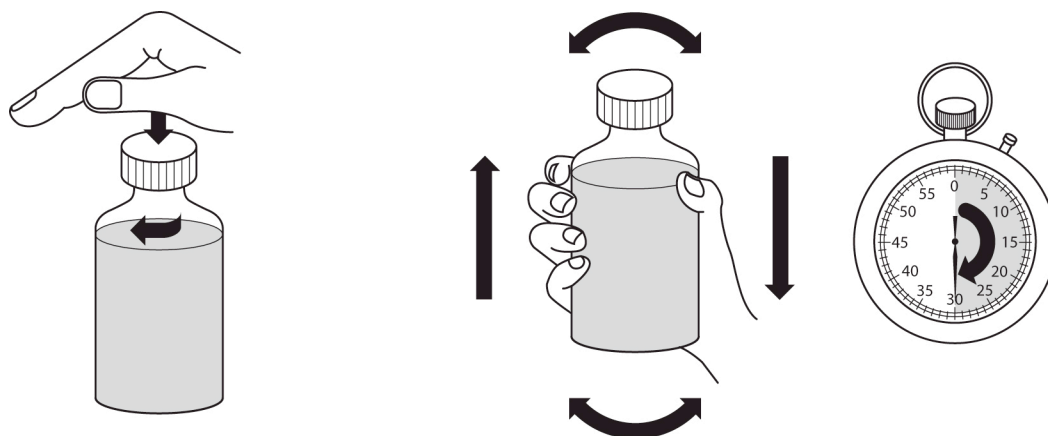
obrázok 2

5. Odstráňte kryt.
6. Pomocou odmerky odmerajte ďalších 30 ml vody a pridajte ju do fľašky. Vždy pridajte celkovo 90 ml (3 x 30 ml) vody bez ohľadu na dávku, ktorú užívate. (obrázok 3).



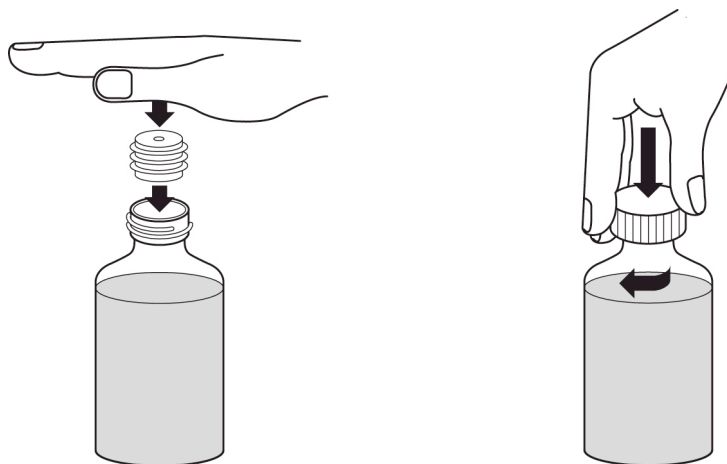
obrázok 3

7. Nasad'ite kryt a dôkladne fľašku pretrepávajte minimálne počas 30 sekúnd. (obrázok 4).



obrázok 4

8. Odstráňte kryt.
9. Zatlačte adaptér fľašky do hrdla fľašky (tak ako je to uvedené nižšie na obrázku 5). Adaptér je priložený, môžete teda naplniť perorálnu dávkovaciu striekačku s liekom z fľašky. Nasad'ite kryt na fľašku.

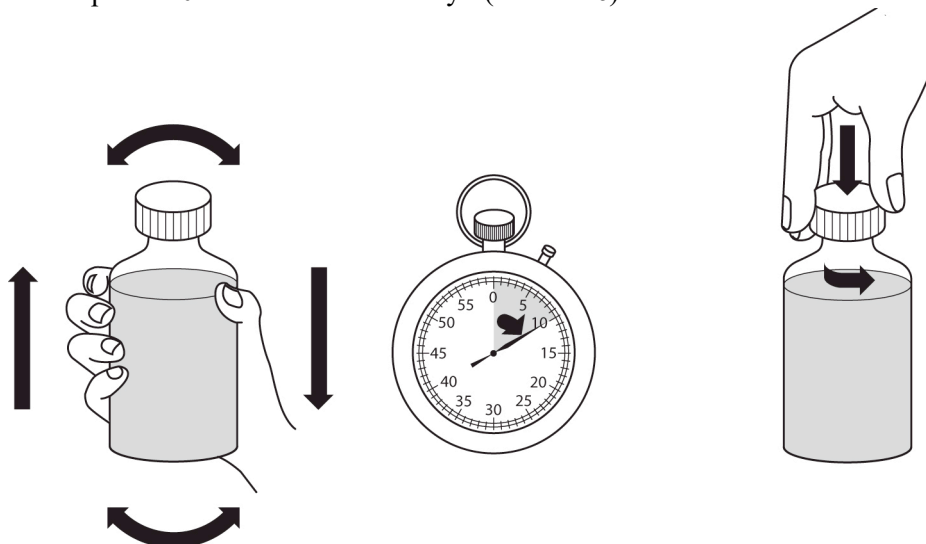


obrázok 5

10. Po rekonštitúcii prášku vznikne biela perorálna suspenzia s hroznovou arómou. Zapište si dátum expirácie rekonštituovanej perorálnej suspenzie na štítok fľašky (dátum expirácie rekonštituovanej perorálnej suspenzie je 30 dní od dátumu rekonštitúcie). Po uplynutí tohto dátumu sa má akákoľvek nepoužitá perorálna suspenzia zlikvidovať alebo vrátiť do lekárne.

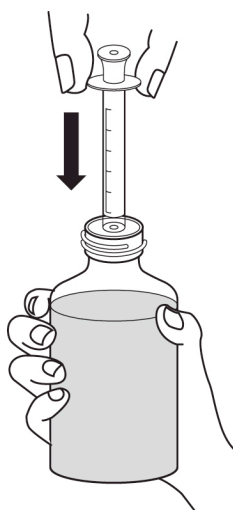
Pokyny pre použitie

1. Pred použitím dôkladne pretrepávajte zatvorenú fľašku rekonštituovanej perorálnej suspenzie minimálne počas 10 sekúnd. Odstráňte kryt. (obrázok 6).



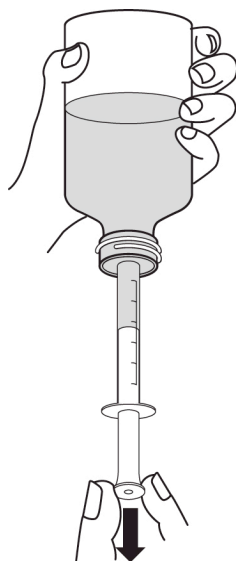
obrázok 6

2. S fľaškou v zvislej polohe, na rovnej ploche, vložte hrot perorálnej dávkovacej striekačky do adaptéra. (obrázok 7).



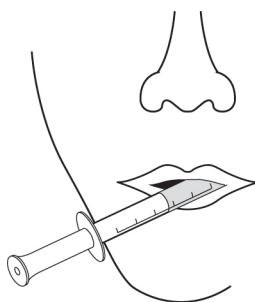
obrázok 7

3. Otočte fľašku hore dnom a pritom perorálnu dávkovaciu striekačku držte pripevnenú. Pomaly vyťahujte piest perorálnej dávkovacej striekačky po odmernú značku, ktorá označuje vašu dávku (natiahnutie 1 ml poskytuje dávku 10 mg, natiahnutie 2 ml poskytuje dávku 20 mg). Na odmeranie presnej dávky má byť vrchná hrana piestu zarovnaná s príslušnou odmernou značkou na perorálnej dávkovacej striekačke. (obrázok 8).



obrázok 8

4. Ak spozorujete veľké bubliny, pomaly zatlačte piest naspäť do striekačky. Tým vrátite liek naspäť do fľašky. Znovu zopakujte krok 3.
5. Otočte fľašku znovu hore dnom s pripevnenou perorálnou dávkovacou striekačkou. Vyberte perorálnu dávkovaciu striekačku z fľašky.
6. Vložte hrot perorálnej dávkovacej striekačky do úst. Nasmerujte hrot perorálnej dávkovacej striekačky na vnútornú stranu líca. **POMALY** stláčajte piest perorálnej dávkovacej striekačky. Nestriekajte liek rýchlo. Ak sa liek bude podávať dieťaťu, pred podaním lieku sa uistite, že dieťa sedí alebo stojí vzpriamene. (obrázok 9).



obrázok 9

7. Nasadte kryt na fľašku, pričom adaptér fľašky nechajte pripevnený. Perorálnu dávkovaciu striekačku umyte podľa nižšie uvedených pokynov.

Čistenie a uchovávanie striekačky:

1. Striekačka sa má umyť po každej dávke. Vytiahnite piest zo striekačky a umyte obe časti vodou.
2. Vysušte obe časti. Zatlačte piest naspäť do striekačky. Uchovávajte ju na čistom bezpečnom mieste spolu s liekom.

Po rekonštitúcii sa má perorálna suspenzia podávať len pomocou perorálnej dávkovacej striekačky priloženej v každom balení. Ďalšie podrobné pokyny pre použitie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/318/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. októbra 2005
Dátum posledného predĺženia: 23. septembra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOENENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

20 mg filmom obalené tablety, 0,8 mg/ml injekčný roztok a 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

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

20 mg filmom obalené tablety a 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Maďarsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Revatio 20 mg filmom obalené tablety
sildenafil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 20 mg sildenafilu (vo forme citrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tabliet
90 x 1 filmom obalená tableta
300 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Revatio 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

VNÚTORNÝ OBAL/BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Revatio 20 mg tablety
sildenafil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Upjohn

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ ŠKATUEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Revatio 0,8 mg/ml injekčný roztok
sildenafil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml roztoku obsahuje 0,8 mg sildenafilu (vo forme citrátu). Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 12,5 ml (10 mg sildenafilu, vo forme citrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje glukózu a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka 10 mg/12,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/318/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revatio 0,8 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INJEKČNÚ LIEKOVKU

1. NÁZOV LIEKU

Revatio 0,8 mg/ml injekčný roztok
sildenafil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml roztoku obsahuje 0,8 mg sildenafilu (vo forme citrátu). Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 12,5 ml (10 mg sildenafilu, vo forme citrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje glukózu a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka 10 mg/12,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/318/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Revatio 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
sildenafil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna fľaška po rekonštitúcii obsahuje 1,12 g sildenafilu (vo forme citrátu) s konečným objemom 112 ml.

Každý ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 10 mg sildenafilu (vo forme citrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie zložky zahŕňajú sorbitol (E 420) a benzoan sodný (E 211).

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu

1 fľaška

1 adaptér zatlačený vo fľaške, 1 odmerka a 1 perorálna dávkovacia striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím fľaškou dôkladne pretrepte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Pokyny na rekonštitúciu:

Poklepte po fľaške, aby sa uvoľnil prášok a odstráňte kryt.

Pridajte **celkovo** 90 ml vody (3 x 30 ml) **presne podľa písomnej informácie pre používateľa**, fľašku po pridaní 60 ml dôkladne pretrepte a pridajte zvyšných 30 ml. Znovu odstráňte kryt, zatlačte adaptér fľašky do hrdla fľašky. Poznámka: Dátum expirácie je 30 dní od dátumu prípravy.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Prášok: Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Po rekonštitúcii: Uchovávať pri teplote do 30 °C alebo v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. Nezmrazujte. Akúkoľvek zvyšnú perorálnu suspenziu zlikvidujte 30 dní po rekonštitúcii.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/318/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revatio 10 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FEAŠKA

1. NÁZOV LIEKU

Revatio 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
sildenafil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna fľaška po rekonštitúcii obsahuje 1,12 g sildenafilu (vo forme citrátu) s konečným objemom 112 ml.

Každý ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 10 mg sildenafilu (vo forme citrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie zložky zahŕňajú sorbitol (E 420) a benzoát sodný (E 211).

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím fľaškou dôkladne pretrepte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Pokyny na rekonštitúciu:

Poklepte po fľaške, aby sa uvoľnil prášok a odstráňte kryt.

Pridajte celkovo 90 ml vody (3 x 30 ml) presne podľa písomnej informácie pre používateľa, fľašku po pridaní 60 ml dôkladne pretrepte a pridajte zvyšných 30 ml. Znovu odstráňte kryt, zatlačte adaptér fľašky do hrdla fľašky. Poznámka: Dátum expirácie je 30 dní od dátumu prípravy.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Prášok: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Po rekonštitúcii: Uchovávajte pri teplote do 30 °C alebo v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. Nezmrazujte. Akúkoľvek zvyšnú perorálnu suspenziu zlikvidujte 30 dní po príprave.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII ALEBO LOGO DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Upjohn

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/318/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Revatio 20 mg filmom obalené tablety sildenafil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Revatio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Revatio
3. Ako užívať Revatio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Revatio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Revatio a na čo sa používa

Revatio obsahuje liečivo sildenafil, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5).

Revatio znižuje tlak krvi v pľúcach tým, že rozširuje cievy v pľúcach.

Revatio sa používa na liečbu dospelých a detí a dospievajúcich vo veku 1 až 17 rokov s vysokým tlakom krvi v pľúcnych tepnách (pľúcnou artériovou hypertenziou).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Revatio

Neužívajte Revatio

- ak ste alergický na sildenafil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate lieky obsahujúce nitráty alebo donory oxidu dusnatého, ako je amylnitrit (“poppers”). Tieto lieky sa často používajú na úľavu bolesti na hrudi (alebo “angíny pectoris”). Revatio môže spôsobiť závažné zvýšenie účinku týchto liekov. Ak užívate akýkoľvek z týchto liekov, povedzte o tom svojmu lekárovi. Ak si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.
- ak užívate riociguát. Tento liek sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (t.j. vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach) a chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (t. j. vysokého krvného tlaku v pľúcach spôsobeného krvnými zrazeninami). Bolo dokázané, že PDE5 inhibítory, akým je Revatio, zvyšujú hypotenzívny účinok tohto lieku. Ak užívate riociguát alebo si tým nie ste istí, povedzte to svojmu lekárovi.
- ak ste mali nedávno cievnú mozgovú príhodu, srdcový infarkt, alebo keď máte ťažké ochorenie pečene alebo veľmi nízky tlak krvi (< 90/50 mmHg).
- ak užívate liek na liečbu plesňových infekcií ako je ketokonazol alebo itrakonazol alebo lieky obsahujúce ritonavir (na liečbu infekcie HIV).
- ak ste niekedy mali stratu videnia v dôsledku problému s prekrvením nervu v oku, ktorý sa nazýva neartériová predná ischemická neuropatia zrkového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Revatio, ak:

- máte ochorenie v dôsledku blokovaných alebo zúžených žíl v pľúcach, a nie blokovaných alebo zúžených tepien.
- máte závažné postihnutie srdca.
- vaše srdce pumpuje nedostatočne.
- máte vysoký krvný tlak v krvných cievach pľúc.
- máte v pokoji nízky tlak krvi.
- stratíte veľké množstvo telových tekutín (dehydratácia), k čomu môže dôjsť, keď sa veľmi potíte alebo nepijete dostatočné množstvo tekutín. Môže sa vyskytnúť pri chorobe s horúčkou, pri vracaní alebo hnačke.
- máte zriedkavé vrodené ochorenie očí (*retinitis pigmentosa*).
- máte poruchu červených krviniek (kosáčikovitú anémiu), nádorové ochorenie krviniek (leukémiu), nádorové ochorenie kostnej drene (mnohonásobný myelóm) alebo akékoľvek ochorenie alebo deformáciu penisu.
- máte v súčasnosti žalúdočný vred alebo poruchu krvácania (ako je hemofília), alebo ak častejšie krvácate z nosa.
- užívate lieky na erektilnú dysfunkciu.

Pri používaní na liečbu erektilnej dysfunkcie (ED) u mužov boli v súvislosti s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, hlásené nasledujúce vedľajšie účinky na zrak s neznámou frekvenciou; parciálne, náhle, dočasné alebo trvalé zhoršenie alebo strata zraku na jednom alebo oboch očiach.

Ak sa u vás objaví náhle zhoršenie alebo strata zraku, **prestaňte užívať Revatio a ihneď kontaktujte svojho lekára** (pozri tiež časť 4).

Po užití sildenafilu boli hlásené u mužov predĺžené a niekedy bolestivé erekcie. Ak máte erekciu, ktorá trvá nepretržite dlhšie ako 4 hodiny, **prestaňte užívať Revatio a ihneď kontaktujte svojho lekára** (pozri tiež časť 4).

Špeciálne upozornenie týkajúce sa pacientov, ktorí majú problémy s obličkami alebo pečeňou

Informujte vášho lekára, ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou, keďže dávka vášho lieku sa možno bude musieť upraviť.

Deti

Revatio sa nemá podávať deťom mladším ako 1 rok.

Iné lieky a Revatio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- Lieky obsahujúce nitráty alebo donory oxidu dusnatého, ako je amylnitrit (“poppers”). Tieto lieky sa často používajú na úľavu bolesti pri angíne pectoris alebo “bolesti na hrudi” (pozri časť 2 Predtým ako užijete Revatio).
- Ak už užívate riociguát, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Lieky na pľúcnu hypertenziu (napr. bosentan, iloprost).
- Lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (rastlinný liek), rifampicín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií), karbamazepín, fenytoín a fenobarbital (používané okrem iného na liečbu epilepsie).
- Lieky, ktoré potláčajú zrážanie krvi (napríklad warfarín), hoci ich užívanie neviedlo k žiadnym vedľajším účinkom.
- Lieky obsahujúce erytromycín, klaritromycín, telitromycín (to sú antibiotiká používané na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií), sachinavir (na liečbu infekcie HIV) alebo nefazodón (na duševnú depresiu), keďže dávka vášho lieku sa možno bude musieť upraviť.

- Alfa-blokátory (napr. doxazosín) na liečbu vysokého krvného tlaku alebo pri problémoch s prostatou, pretože kombinácia týchto dvoch liekov môže spôsobiť príznaky, ktoré majú za následok zníženie tlaku krvi (napr. závrat, mierne točenie hlavy).
- Lieky obsahujúce sakubitril/valsartan, ktoré sa používajú na liečbu zlyhávania srdca.

Revatio a jedlo a nápoje

Počas liečby Revatiom nesmiete piť grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Revatio sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Revatio sa nemá podávať ženám v plodnom veku, pokiaľ nepoužívajú vhodnú antikoncepčnú metódu. Revatio prechádza do vášho materského mlieka vo veľmi malých množstvách a neočakáva sa, že by poškodzoval vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Revatio môže spôsobiť závrat a ovplyvniť videnie. Preto predtým, ako budete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, musíte vedieť, ako reagujete na podanie tohto lieku.

Revatio obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť voči niektorým cukrom, pred užitím tohto lieku sa poraďte so svojim lekárom.

Revatio obsahuje sodík

Revatio 20 mg tablety obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Revatio

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre dospelých je 20 mg trikrát denne (v odstupe 6 – 8 hodín), užitá s jedlom alebo bez jedla.

Použitie u detí a dospievajúcich

U detí a dospievajúcich vo veku 1 až 17 rokov je odporúčaná dávka buď 10 mg trikrát denne u detí a dospievajúcich s hmotnosťou ≤ 20 kg alebo 20 mg trikrát denne u detí a dospievajúcich s hmotnosťou > 20 kg, užitá s jedlom alebo bez jedla. Vyššie dávky sa u detí nesmú používať. Tento liek by mal byť použitý len v prípade podávania 20 mg trikrát denne. Iné liekové formy môžu byť vhodnejšie na podávanie pacientom ≤ 20 kg a iným mladším pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

Ak užijete viac Revatia, ako máte

Neužívajte viac lieku, ako vám povie váš lekár.

Ak užijete viac lieku, ako ste mali užiť, kontaktujte ihneď vášho lekára. Užitie väčšieho množstva Revatia, ako máte, môže zvýšiť riziko známych vedľajších účinkov.

Ak zabudnete užiť Revatio

Ak zabudnete užiť Revatio, užite príslušnú dávku ihneď, ako si spomeniete, a potom pokračujte v užívaní lieku vo zvyčajnú dobu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Revatio

Náhle ukončenie vašej liečby Revatiom môže viesť ku zhoršeniu vašich príznakov. Neprestaňte užívať Revatio, pokiaľ vám to neprikáže váš lekár. Váš lekár vám môže povedať, aby ste na niekoľko dní znížili dávku predtým, ako úplne ukončíte liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Revatio môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať Revatio a ihneď kontaktujte lekára (pozri tiež časť 2):

- ak sa u vás vyskytne náhle zhoršenie alebo strata zraku (neznáma frekvencia)
- ak máte erekciu, ktorá trvá nepretržite viac ako 4 hodiny. U mužov užívajúcich sildenafil sa zaznamenali dlhotrvajúce a niekedy bolestivé erekcie (neznáma frekvencia).

Dospelí

Vedľajšie účinky hlásené veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) boli bolesti hlavy, začervenanie tváre, porucha trávenia, hnačka, bolesti ramien alebo nôh.

Vedľajšie účinky hlásené často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) zahŕňali: podkožné infekcie, príznaky podobné chrípke, zápal prínosových dutín, znížený počet červených krviniek (málokrvnosť), zadržiavanie tekutín, problémy so spánkom, úzkosť, migrénu, tras, pocit mravčenia, pocit pálenia, zníženú citlivosť na dotyk, krvácanie v mieste očného pozadia, poruchy zraku, rozmazané videnie a citlivosť na svetlo, účinky na farebné videnie, podráždenie očí, krvou podliate oči / červené oči, závrat, zápal priedušiek, krvácanie z nosa, nachladnutie, kašeľ, upchatý nos, zápal žalúdka, zápal žalúdka a tenkého čreva, pálenie záhy, hemoroidy, nafúknutie brucha, sucho v ústach, vypadávanie vlasov, sčervenanie pokožky, nočné potenie, bolesti svalov, bolesti chrbta a zvýšenú telesnú teplotu.

Vedľajšie účinky hlásené menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) zahŕňali: zníženú zrakovú ostrosť, dvojité videnie, neprirodzené pocity v oku, krvácanie z penisu, prítomnosť krvi v semene/moči a zväčšenie prsných žliaz u mužov.

Bola tiež hlásená kožná vyrážka a náhly pokles alebo strata sluchu a zníženie krvného tlaku s neznámou frekvenciou (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Deti a dospievajúci

Nasledujúce závažné vedľajšie účinky boli hlásené často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb); zápal pľúc, zlyhanie srdca, zlyhanie pravej komory srdca, kardiogénny (so srdcom súvisiaci) šok, vysoký tlak krvi v pľúcach, bolesť na hrudi, mdloby, infekcie dýchacích ciest, zápal priedušiek, vírusová infekcia žalúdka a tenkého čreva, infekcie močových ciest a zubný kaz.

Nasledujúce závažné vedľajšie účinky boli považované za súvisiace s liečbou a boli hlásené menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb); alergická reakcia (ako kožná vyrážka, opuch tváre, pier a jazyka, sipot, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním), kŕč, nepravidelný tlkot srdca, porucha sluchu, skrátený dych, zápal tráviaceho traktu, sipot kvôli narušenému prietoku vzduchu.

Vedľajšie účinky hlásené veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) boli bolesť hlavy, vracanie, infekcie hrdla, horúčka, hnačka, chrípka a krvácanie z nosa.

Vedľajšie účinky hlásené často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) boli nevoľnosť, zvýšená erekcia, zápal pľúc a výtok z nosa.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Revatio

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na papierovej škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Revatio obsahuje

- Liečivo je sildenafil. Každá tableta obsahuje 20 mg sildenafilu (vo forme citrátu).
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý), sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Revatio obsahuje sodík“), stearát horečnatý.
Filmová vrstva: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Revatio obsahuje laktózu“), triacetín

Ako vyzerá Revatio a obsah balenia

Revatio filmom obalené tablety sú biele okrúhleho tvaru. Tablety sú označené nápisom “VLE“ na jednej strane a “RVT 20“ na strane druhej. Tablety sa dodávajú v blistrových baleniach obsahujúcich 90 tabliet, 90 x 1 tabletu v perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky a v blistrových baleniach obsahujúcich 300 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: + 370 52051288

България

Luxembourg/Luxemburg

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

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

Danmark
Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

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

Eesti
Viatis OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

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

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

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

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

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

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

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

Norge
Viatis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

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

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Písomná informácia pre používateľa

Revatio 0,8 mg/ml injekčný roztok sildenafil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Revatio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Revatio
3. Ako sa podáva Revatio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Revatio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Revatio a na čo sa používa

Revatio obsahuje liečivo sildenafil, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5).

Revatio znižuje tlak krvi v pľúcach tým, že rozširuje cievy v pľúcach.

Revatio sa používa na liečbu dospelých s vysokým tlakom krvi v pľúcnych tepnách (pľúcnou artériovou hypertenziou).

Revatio injekčný roztok je alternatívna lieková forma Revatia pre pacientov, ktorí dočasne nemôžu užívať svoje tablety Revatia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Revatio

Nesmú vám podať Revatio

- ak ste alergický na sildenafil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate lieky obsahujúce nitráty alebo donory oxidu dusnatého, ako je amylnitrit ("poppers"). Tieto lieky sa často používajú na úľavu bolesti na hrudi (alebo "angíny pectoris"). Revatio môže spôsobiť závažné zvýšenie účinku týchto liekov. Ak užívate akýkoľvek z týchto liekov, povedzte o tom svojmu lekárovi. Ak si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.
- ak užívate riociguát. Tento liek sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (t.j. vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach) a chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (t. j. vysokého krvného tlaku v pľúcach spôsobeného krvnými zrazeninami). Bolo dokázané, že PDE5 inhibítory, akým je Revatio, zvyšujú hypotenzívny účinok tohto lieku. Ak užívate riociguát alebo si tým nie ste istý, povedzte to svojmu lekárovi.
- ak ste mali nedávno cievnu mozgovú príhodu, srdcový infarkt, alebo keď máte ťažké ochorenie pečene alebo veľmi nízky tlak krvi (< 90/50 mmHg).
- ak užívate liek na liečbu plesňových infekcií ako je ketokonazol alebo itraconazol alebo lieky obsahujúce ritonavir (na liečbu infekcie HIV).

- ak ste niekedy mali stratu videnia v dôsledku problému s prekrvením nervu v oku, ktorý sa nazýva nearteriálna predná ischemická neuropatia zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať Revatio, ak:

- máte ochorenie v dôsledku blokováných alebo zúžených žíl v pľúcach, a nie blokováných alebo zúžených tepien.
- máte závažné postihnutie srdca.
- vaše srdce pumpuje nedostatočne.
- máte vysoký krvný tlak v krvných cievach pľúc.
- máte v pokoji nízky tlak krvi.
- stratíte veľké množstvo telových tekutín (dehydratácia), k čomu môže dôjsť, keď sa veľmi potíte alebo nepijete dostatočné množstvo tekutín. Môže sa vyskytnúť pri chorobe s horúčkou, pri vracaní alebo hnačke.
- máte zriedkavé vrodené ochorenie očí (*retinitis pigmentosa*).
- máte poruchu červených krviniek (kosáčikovitú anémiu), nádorové ochorenie krviniek (leukémiu), nádorové ochorenie kostnej drene (mnohonásobný myelóm) alebo akékoľvek ochorenie alebo deformáciu penisu.
- máte v súčasnosti žalúdočný vred alebo poruchu krvácania (ako je hemofília), alebo ak častejšie krvácate z nosa.
- užívate lieky na erektilnú dysfunkciu.

Pri používaní na liečbu erektilnej dysfunkcie (ED) u mužov boli v súvislosti s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, hlásené nasledujúce vedľajšie účinky na zrak s neznámou frekvenciou; parciálne, náhle, dočasné alebo trvalé zhoršenie alebo strata zraku na jednom alebo oboch očiach.

Ak sa u vás objaví náhle zhoršenie alebo strata zraku, **prestaňte užívať Revatio a ihneď kontaktujte svojho lekára** (pozri tiež časť 4).

Po užití sildenafilu boli hlásené u mužov predĺžené a niekedy bolestivé erekcie. Ak máte erekciu, ktorá trvá nepretržite dlhšie ako 4 hodiny, **prestaňte užívať Revatio a ihneď kontaktujte svojho lekára** (pozri tiež časť 4).

Špeciálne upozornenie týkajúce sa pacientov, ktorí majú problémy s obličkami alebo pečeňou
Informujte vášho lekára, ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou, keďže dávka vášho lieku sa možno bude musieť upraviť.

Deti a dospievajúci

Revatio sa nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Revatio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- Lieky obsahujúce nitráty alebo donory oxidu dusnatého, ako je amylnitrit ("poppers"). Tieto lieky sa často používajú na úľavu bolesti pri angíne pectoris alebo "bolesti na hrudi" (pozri časť 2 Predtým ako užijete Revatio).
- Ak už užívate riociguát, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Lieky na pľúcnu hypertenziu (napr. bosentan, iloprost).
- Lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (rastlinný liek), rifampicín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií), karbamazepín, fenytoín a fenobarbital (používané okrem iného na liečbu epilepsie).
- Lieky, ktoré potláčajú zrážanie krvi (napríklad warfarín), hoci ich užívanie neviedlo k žiadnym vedľajším účinkom.

- Lieky obsahujúce erytromycín, klaritromycín, telitromycín (to sú antibiotiká používané na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií), sachinavir (na liečbu infekcie HIV) alebo nefazodón (na duševnú depresiu), keďže dávka vášho lieku sa možno bude musieť upraviť.
- Alfa-blokátory (napr. doxazosín) na liečbu vysokého krvného tlaku alebo pri problémoch s prostatou, pretože kombinácia týchto dvoch liekov môže spôsobiť príznaky nízkeho tlaku krvi (napr. závrat, mierne točenie hlavy).
- Lieky obsahujúce sakubitril/valsartan, ktoré sa používajú na liečbu zlyhávania srdca.

Revatio a jedlo a nápoje

Počas liečby Revatiom nesmiete piť grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Revatio sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Revatio sa nemá podávať ženám v plodnom veku, pokiaľ nepoužívajú vhodnú antikoncepčnú metódu. Revatio prechádza do vášho materského mlieka vo veľmi malých množstvách a neočakáva sa, že by poškodzoval vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Revatio môže spôsobiť závrat a ovplyvniť videnie. Preto predtým, ako budete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, musíte vedieť, ako reagujete na podanie lieku.

3. Ako sa podáva Revatio

Revatio sa podáva vo forme intravenózneho inžektie a vždy vám ho podá lekár alebo zdravotná sestra. váš lekár určí dĺžku vašej liečby a aké množstvo Revatia v intravenózneho inžektii budete dostávať každý deň a bude sledovať vašu odpoveď liečby a váš zdravotný stav. Zvyčajná dávka je 10 mg (zodpovedajúca 12,5 ml) trikrát denne.

Revatio v intravenózneho inžektii budete dostávať namiesto vašich tabliet Revatia.

Ak dostanete viac Revatia, ako máte

Ak sa obávate, že ste mohli dostať príliš veľa Revatia, informujte okamžite vášho lekára alebo zdravotnú sestru. Podanie väčšieho množstva Revatia, ako ste mali dostať, môže zvýšiť riziko známych vedľajších účinkov.

Ak vynecháte dávku Revatia

Keďže budete dostávať tento liek pod prísny lekársky dohl'adom, je nepravdepodobné, že by došlo k vynechaniu dávky. Napriek tomu informujte vášho lekára alebo lekárnika, ak si myslíte, že vám zabudli podať dávku. Dvojnásobná dávka sa nesmie podať, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Ak prestanete používať Revatio

Náhle ukončenie vašej liečby Revatiom môže viesť ku zhoršeniu vašich príznakov. Váš lekár môže znížiť dávku niekoľko dní predtým, ako úplne ukončíte liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Revatio môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať Revatio a ihneď kontaktujte lekára (pozri tiež časť 2):

- ak sa u vás vyskytne náhle zhoršenie alebo strata zraku (neznáma frekvencia),
- ak máte erekciu, ktorá trvá nepretržite viac ako 4 hodiny. U mužov užívajúcich sildenafil sa zaznamenali dlhotrvajúce a niekedy bolestivé erekcie (neznáma frekvencia).

Dospelí

Vedľajšie účinky hlásené v klinickom skúšaní s intravenóznym Revatiom boli podobné tým, ktoré boli hlásené z klinických skúšaní s tabletami Revatia.

Vedľajšie účinky hlásené v klinických skúšaní často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) boli začervenanie tváre, bolesť hlavy, nízky tlak krvi a nutkanie na vracanie.

Vedľajšie účinky hlásené v klinických skúšaní často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) pacientmi s plúcnou artériovou hypertenziou boli začervenanie tváre a nutkanie na vracanie.

Vedľajšie účinky hlásené veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) v klinických skúšaní s tabletami Revatia boli bolesti hlavy, začervenanie tváre, porucha trávenia, hnačka, bolesti ramien alebo nôh.

Vedľajšie účinky hlásené často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) zahŕňali: podkožné infekcie, príznaky podobné chrípke, zápal prínosových dutín, znížený počet červených krviniek (málokrvnosť), zadržiavanie tekutín, problémy so spánkom, úzkosť, migrénu, tras, pocit mravčenia, pocit pálenia, zníženú citlivosť na dotyk, krvácanie v mieste očného pozadia, poruchy zraku, rozmazané videnie a citlivosť na svetlo, účinky na farebné videnie, podráždenie očí, krvou podliate oči / červené oči, závrat, zápal priedušiek, krvácanie z nosa, nachladnutie, kašeľ, upchatý nos, zápal žalúdka, zápal žalúdka a tenkého čreva, pálenie záhy, hemoroidy, nafúknutie brucha, sucho v ústach, vypadávanie vlasov, sčervenanie pokožky, nočné potenie, bolesti svalov, bolesti chrbta a zvýšenú telesnú teplotu.

Vedľajšie účinky hlásené menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) zahŕňali: zníženú zrakovú ostrosť, dvojité videnie, neprirodzené pocity v oku, krvácanie z penisu, prítomnosť krvi v semene/moči a zväčšenie prsných žliaz u mužov.

Bola tiež hlásená kožná vyrážka a náhly pokles alebo strata sluchu a zníženie krvného tlaku s neznámou frekvenciou (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Revatio

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a papierovej škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Revatio nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Revatio obsahuje

- Liečivo je sildenafil. Každý ml roztoku obsahuje 0,8 mg sildenafilu (vo forme citrátu). Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 10 mg sildenafilu (vo forme citrátu).
- Ďalšie zložky sú glukóza a voda na injekcie.

Ako vyzerá Revatio a obsah balenia

Každé balenie injekčného roztoku Revatia obsahuje jednu 20 ml injekčnú liekovku z priehľadného skla, ktorá je uzavretá chlórbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým pečatením.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca :

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Písomná informácia pre používateľa

Revatio 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu sildenafil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Revatio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Revatio
3. Ako užívať Revatio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Revatio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Revatio a na čo sa používa

Revatio obsahuje liečivo sildenafil, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5).

Revatio znižuje tlak krvi v pľúcach tým, že rozširuje cievy v pľúcach.

Revatio sa používa na liečbu dospelých a detí a dospievajúcich vo veku 1 až 17 rokov s vysokým tlakom krvi v pľúcnych tepnách (pľúcnou artériovou hypertenziou).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Revatio

Neužívajte Revatio

- ak ste alergický na sildenafil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate lieky obsahujúce nitráty alebo donory oxidu dusnatého, ako je amylnitrit ("poppers"). Tieto lieky sa často používajú na úľavu bolesti na hrudi (alebo "angíny pectoris"). Revatio môže spôsobiť závažné zvýšenie účinku týchto liekov. Ak užívate akýkoľvek z týchto liekov, povedzte o tom svojmu lekárovi. Ak si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.
- ak užívate riociguát. Tento liek sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (t.j. vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach) a chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (t. j. vysokého krvného tlaku v pľúcach spôsobeného krvnými zrazeninami). Bolo dokázané, že PDE5 inhibítory, akým je Revatio, zvyšujú hypotenzívny účinok tohto lieku. Ak užívate riociguát alebo si tým nie ste istí, povedzte to svojmu lekárovi.
- ak ste mali nedávno cievnu mozgovú príhodu, srdcový infarkt, alebo keď máte ťažké ochorenie pečene alebo veľmi nízky tlak krvi (< 90/50 mmHg).
- ak užívate liek obsahujúci ketokonazol alebo itraconazol (na liečbu plesňových infekcií) alebo obsahujúci ritonavir (na liečbu infekcie HIV).
- ak ste niekedy mali stratu videnia v dôsledku problému s prekrvením nervu v oku, ktorý sa nazýva nearteriálna predná ischemická neuropatia zrkovitého nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Revatio, ak:

- je vaše ochorenie dôsledkom blokovaných alebo zúžených žíl v pľúcach, a nie blokovaných alebo zúžených tepien.
- máte závažné postihnutie srdca.
- máte postihnutie ľavej komory srdca.
- máte vysoký krvný tlak v krvných cievach pľúc.
- máte v pokoji nízky tlak krvi.
- stratíte veľké množstvo telových tekutín (dehydratácia), k čomu môže dôjsť, keď sa veľmi potíte alebo nepijete dostatočné množstvo tekutín. Môže sa vyskytnúť pri chorobe s horúčkou, pri vracaní alebo hnačke.
- máte zriedkavé vrodené ochorenie očí (*retinitis pigmentosa*).
- máte poruchu červených krviniek (kosáčikovitú anémiu), nádorové ochorenie krviniek (leukémiu), nádorové ochorenie kostnej drene (mnohonásobný myelóm) alebo akékoľvek ochorenie alebo deformáciu penisu.
- máte v súčasnosti žalúdočný vred alebo poruchu krvácania (ako je hemofília), alebo ak častejšie krvácate z nosa.
- užívate lieky na erektilnú dysfunkciu.

Pri používaní na liečbu erektilnej dysfunkcie (ED) u mužov boli v súvislosti s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, hlásené nasledujúce vedľajšie účinky na zrak s neznámou frekvenciou; parciálne, náhle, dočasné alebo trvalé zhoršenie alebo strata zraku na jednom alebo oboch očiach.

Ak sa u vás objaví náhle zhoršenie alebo strata zraku, **prestaňte užívať Revatio a ihneď kontaktujte svojho lekára** (pozri tiež časť 4).

Po užití sildenafilu boli hlásené u mužov predĺžené a niekedy bolestivé erekcie. Ak máte erekciu, ktorá trvá nepretržite dlhšie ako 4 hodiny, **prestaňte užívať Revatio a ihneď kontaktujte svojho lekára** (pozri tiež časť 4).

Špeciálne upozornenie týkajúce sa pacientov, ktorí majú problémy s obličkami alebo pečeňou
Informujte vášho lekára, ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou, keďže dávka vášho lieku sa možno bude musieť upraviť.

Deti

Revatio sa nemá podávať deťom mladším ako 1 rok.

Iné lieky a Revatio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- Lieky obsahujúce nitráty alebo donory oxidu dusnatého, ako je amylnitrit (“poppers”). Tieto lieky sa často používajú na úľavu bolesti pri angíne pectoris alebo “bolesti na hrudi” (pozri časť 2 Predtým ako užijete Revatio)
- Ak už užívate riociguát, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Lieky na pľúcnu hypertenziu (napr. bosentan, iloprost)
- Lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (rastlinný liek), rifampicín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií), karbamazepín, fenytoín a fenobarbital (používané okrem iného na liečbu epilepsie)
- Lieky, ktoré potláčajú zrážanie krvi (napríklad warfarín), hoci ich užívanie nevedlo k žiadnym vedľajším účinkom.
- Lieky obsahujúce erytromycín, klaritromycín, telitromycín (to sú antibiotiká používané na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií), sachinavir (na liečbu infekcie HIV) alebo nefazodón (na duševnú depresiu), keďže dávka vášho lieku sa možno bude musieť upraviť.

- Alfa-blokátory (napr. doxazosín) na liečbu vysokého krvného tlaku alebo pri problémoch s prostatou, pretože kombinácia týchto dvoch liekov môže spôsobiť príznaky, ktoré majú za následok zníženie tlaku krvi (napr. závrat, mierne točenie hlavy).
- Lieky obsahujúce sakubitril/valsartan, ktoré sa používajú na liečbu zlyhávania srdca.

Revatio a jedlo a nápoje

Počas liečby Revatiom nesmiete piť grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Revatio sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Revatio sa nemá podávať ženám v plodnom veku, pokiaľ nepoužívajú vhodnú antikoncepčnú metódu. Revatio prechádza do vášho materského mlieka vo veľmi malých množstvách a neočakáva sa, že by poškodzoval vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Revatio môže spôsobiť závrat a ovplyvniť videnie. Preto predtým, ako budete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, musíte vedieť, ako reagujete na podanie tohto lieku.

Revatio obsahuje sorbitol

Revatio 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu obsahuje 250 mg sorbitolu v jednom ml rekonstituovanej perorálnej suspenzie.

Sorbitol je zdroj fruktózy. Ak vám (alebo vášmu dieťaťu) lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) užijete alebo dostanete tento liek.

Revatio obsahuje benzoát sodný

Revatio 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu obsahuje 1 mg benzoátu sodného v jednom ml rekonstituovanej perorálnej suspenzie. Benzoát sodný môže zvýšiť hladinu látky nazývanej bilirubín. Vysoké hladiny bilirubínu môžu viesť k žltacke (zožltnutie kože a očí) a tiež k poškodeniu mozgu (encefalopatia) u novorodencov (až do veku 4 týždňov).

Revatio obsahuje sodík

Revatio 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml rekonstituovanej perorálnej suspenzie, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Revatio

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre dospelých je 20 mg trikrát denne (v odstupe 6 – 8 hodín), užitá s jedlom alebo bez jedla.

Použitie u detí a dospievajúcich

U detí a dospievajúcich vo veku 1 až 17 rokov je odporúčaná dávka buď 10 mg (1 ml perorálnej suspenzie) trikrát denne u detí a dospievajúcich s hmotnosťou 20 kg alebo menej, alebo 20 mg (2 ml perorálnej suspenzie) trikrát denne u detí a dospievajúcich s hmotnosťou viac ako 20 kg, užitá s jedlom alebo bez jedla. Vyššie dávky sa u detí nesmú používať.

Perorálna suspenzia sa pred použitím musí dobre pretrepať minimálne 10 sekúnd.

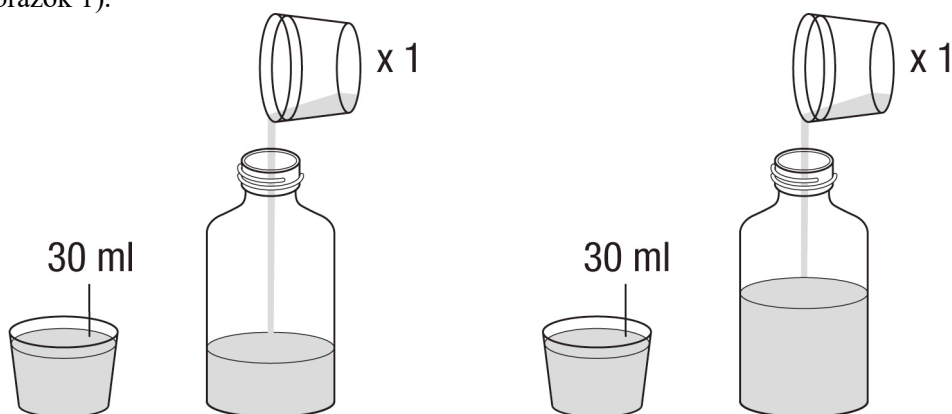
Pokyny na rekonštitúciu perorálnej suspenzie

Odporúča sa, aby pred vydaním lieku váš lekárnik rekonštituoval (pripravil) perorálnu suspenziu.

Po rekonštitúcii je perorálna suspenzia v tekutej forme. Ak prášok nie je rekonštituovaný, perorálnu suspenziu si pripravíte podľa nižšie uvedených pokynov.

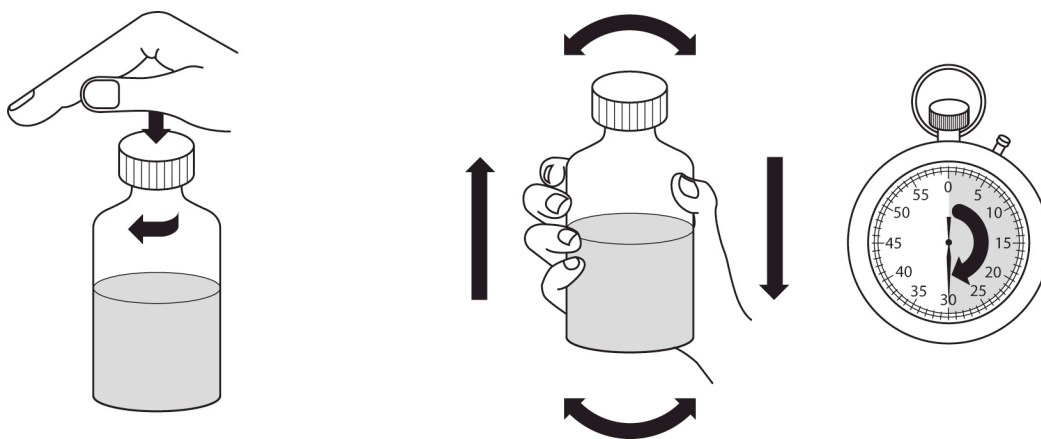
Poznámka: Celkový objem 90 ml (3 x 30 ml) vody, bez ohľadu na dávku, ktorú užívate, sa má použiť na rekonštitúciu obsahu fľašky.

1. Poklepte po fľaške, aby sa uvoľnil prášok.
2. Odstráňte kryt.
3. Odmerajte 30 ml vody naplnením odmerky (priloženej v škatuľke) po značku a potom nalejte vodu do fľašky. Pomocou odmerky odmerajte ďalších 30 ml vody a pridajte ju do fľašky. (obrázok 1).



obrázok 1

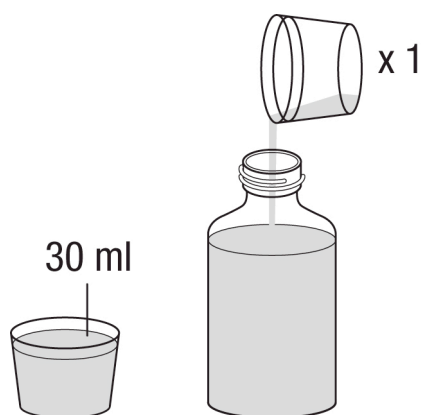
4. Nasadíte kryt a dôkladne fľašku pretrepávajte minimálne počas 30 sekúnd. (obrázok 2).



obrázok 2

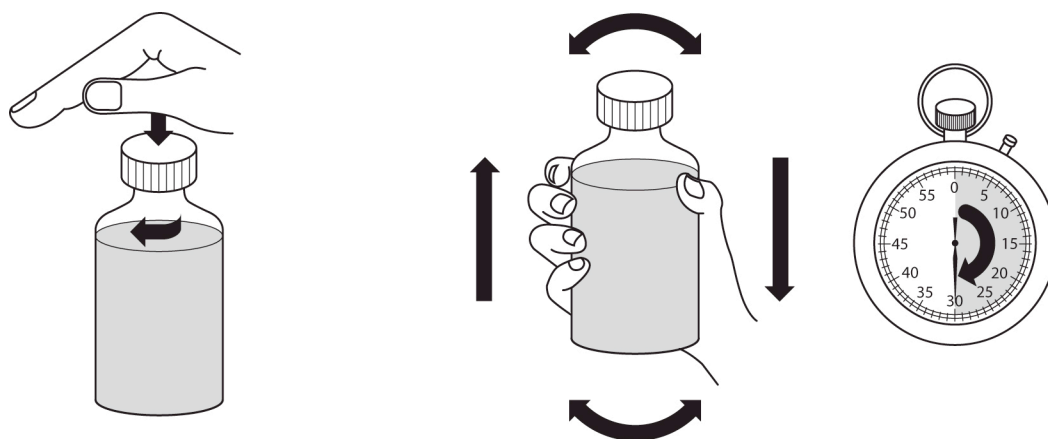
5. Odstráňte kryt.

6. Pomocou odmerky odmerajte ďalších 30 ml vody a pridajte ju do fľašky. Vždy pridajte celkovo 90 ml (3 x 30 ml) vody bez ohľadu na dávku, ktorú užívate. (obrázok 3).



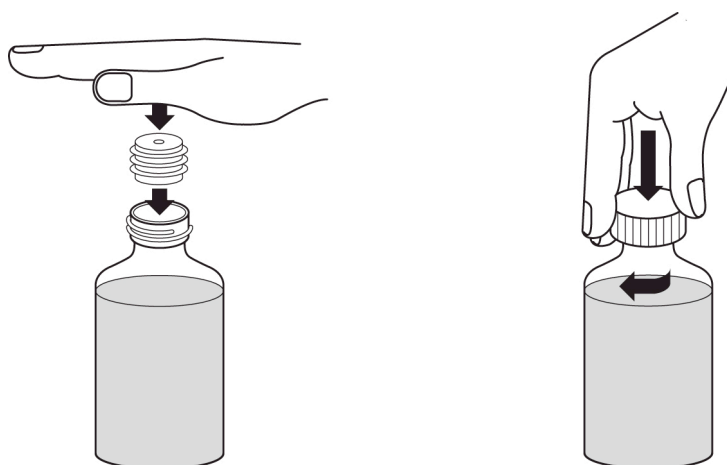
obrázok 3

7. Nasad'te kryt a dôkladne fľašku pretrepávajte minimálne počas 30 sekúnd. (obrázok 4).



obrázok 4

8. Odstráňte kryt.
9. Zatlačte adaptér fľašky do hrdla fľašky (tak ako je to uvedené nižšie na obrázku 5). Adaptér je priložený, môžete teda naplniť perorálnu dávkovaciu striekačku s liekom z fľašky. Nasad'te kryt na fľašku.



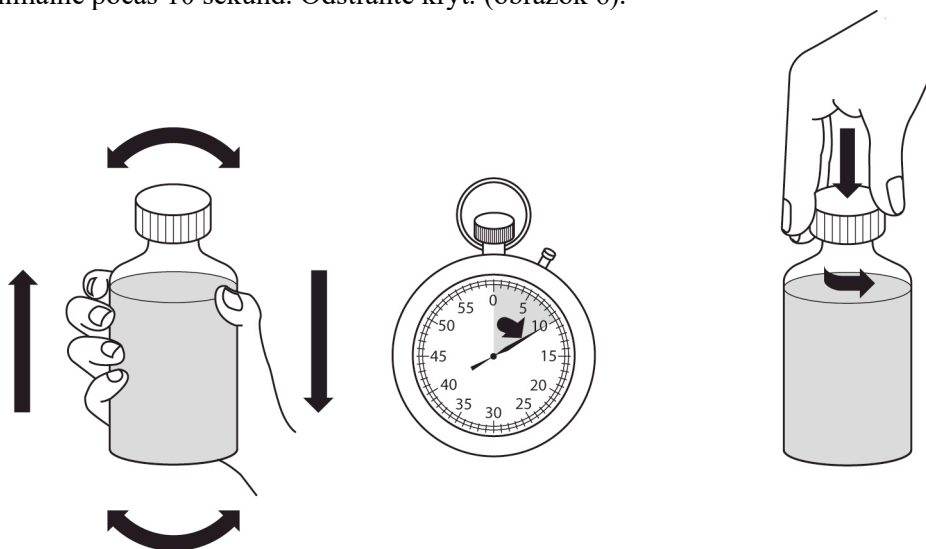
obrázok 5

10. Zapište si dátum expirácie rekonštituovanej perorálnej suspenzie na štítok fľašky (dátum expirácie rekonštituovanej perorálnej suspenzie je 30 dní od dátumu rekonštitúcie). Po uplynutí tohto dátumu sa má akákoľvek nepoužitá perorálna suspenzia zlikvidovať alebo vrátiť do lekárne.

Pokyny pre použitie

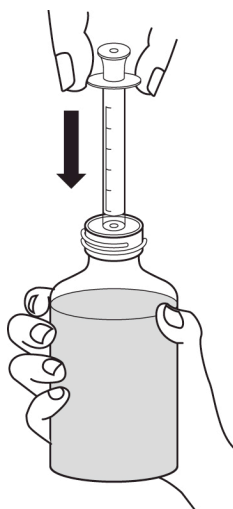
Váš lekárnik vám poradí, ako odmerať liek pomocou perorálnej dávkovacej striekačky priloženej v balení. Po rekonštitúcii sa má perorálna suspenzia podávať len pomocou perorálnej dávkovacej striekačky priloženej v každom balení. Pred použitím perorálnej suspenzie si, prosím, pozrite nižšie uvedené pokyny.

1. Pred použitím dôkladne pretrepávajte zatvorenú fľašku rekonštituovanej perorálnej suspenzie minimálne počas 10 sekúnd. Odstráňte kryt. (obrázok 6).



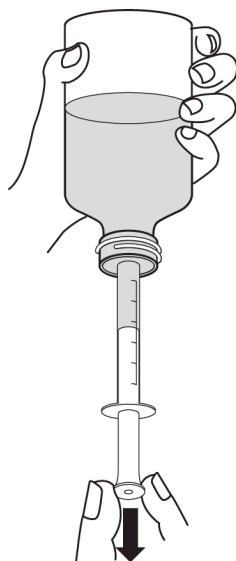
obrázok 6

2. S fľaškou v zvislej polohe, na rovnej ploche, vložte hrot perorálnej dávkovacej striekačky do adaptéra. (obrázok 7).



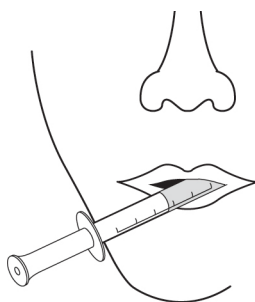
obrázok 7

3. Otočte fľašku hore dnom a pritom perorálnu dávkovaciu striekačku držte pripevnenú. Pomaly vytáhnute piest perorálnej dávkovacej striekačky po odmernú značku, ktorá označuje vašu dávku (natiahnutie 1 ml poskytuje dávku 10 mg, natiahnutie 2 ml poskytuje dávku 20 mg). Na odmeranie presnej dávky má byť vrchná hrana piestu zarovnaná s príslušnou odmernou značkou na perorálnej dávkovacej striekačke. (obrázok 8).



obrázok 8

4. Ak spozorujete veľké bubliny, pomaly zatlačte piest naspäť do striekačky. Tým vrátite liek naspäť do fľašky. Znovu zopakujte krok 3.
5. Otočte fľašku znovu hore dnom s pripevnenou perorálnou dávkovacou striekačkou. Vyberte perorálnu dávkovaciu striekačku z fľašky.
6. Vložte hrot perorálnej dávkovacej striekačky do úst. Nasmerujte hrot perorálnej dávkovacej striekačky na vnútornú stranu líca. **POMALY** stláčajte piest perorálnej dávkovacej striekačky. Nestriekajte liek rýchlo. Ak sa liek bude podávať dieťaťu, pred podaním lieku sa uistite, že dieťa sedí alebo stojí vzpriamene. (obrázok 9).



obrázok 9

7. Nasad'te kryt na fľašku, pričom adaptér fľašky nechajte pripevnený. Perorálnu dávkovaciu striekačku umyte podľa nižšie uvedených pokynov.

Čistenie a uchovávanie striekačky:

1. Striekačka sa má umyť po každej dávke. Vytiahnite piest zo striekačky a umyte obe časti vodou.
2. Vysušte obe časti. Zatlačte piest naspäť do striekačky. Uchovávajte ju na čistom bezpečnom mieste spolu s liekom.

Ak užijete viac Revatia, ako máte

Neužívajte viac lieku, ako vám povie váš lekár.

Ak užijete viac lieku, ako ste mali užít, kontaktujte ihneď vášho lekára. Užitie väčšieho množstva Revatia, ako máte, môže zvýšiť riziko známych vedľajších účinkov.

Ak zabudnete užít Revatio

Ak zabudnete užít Revatio, užite príslušnú dávku ihneď, ako si spomeniete, a potom pokračujte v užívaní lieku vo zvyčajnú dobu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Revatio

Náhle ukončenie vašej liečby Revatiom môže viesť ku zhoršeniu vašich príznakov. Neprestaňte užívať Revatio, pokiaľ vám to neprikáže váš lekár. Váš lekár vám môže povedať, aby ste na niekoľko dní znížili dávku predtým, ako úplne ukončíte liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať Revatio a kontaktujte okamžite lekára (pozri tiež časť 2):

- ak sa u vás vyskytne náhle zhoršenie alebo strata zraku (neznáma frekvencia),
- ak máte erekciu, ktorá trvá nepretržite viac ako 4 hodiny. U mužov užívajúcich sildenafil sa zaznamenali dlhotrvajúce a niekedy bolestivé erekcie (neznáma frekvencia).

Dospelí

Vedľajšie účinky hlásené veľmi často (pozorované u viac ako 1 z 10 pacientov) boli bolesti hlavy, začervenanie tváre, porucha trávenia, hnačka, bolesti ramien alebo nôh.

Vedľajšie účinky hlásené často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) zahŕňali: podkožné infekcie, príznaky podobné chrípke, zápal prínosových dutín, znížený počet červených krviniek (málokrvnosť), zadržiavanie tekutín, problémy so spánkom, úzkosť, migrénu, tras, pocit mravčenia, pocit pálenia, zníženú citlivosť na dotyk, krvácanie v mieste očného pozadia, poruchy zraku, rozmazané videnie a citlivosť na svetlo, účinky na farebné videnie, podráždenie očí, krvou podliate oči / červené oči, závrat, zápal priedušiek, krvácanie z nosa, nachladnutie, kašeľ, upchatý nos, zápal žalúdka, zápal žalúdka a tenkého čreva, pálenie záhy, hemoroidy, nafúknutie brucha, suchosť v ústach, vypadávanie vlasov, sčervenanie pokožky, nočné potenie, bolesti svalov, bolesti chrbta a zvýšenú telesnú teplotu.

Vedľajšie účinky hlásené menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) zahŕňali: zníženú zrakovú ostrosť, dvojité videnie, neprirodzené pocity v oku, krvácanie z penisu, prítomnosť krvi v semene/moči a zväčšenie prsných žliaz u mužov.

Bola tiež hlásená kožná vyrážka, náhly pokles alebo strata sluchu a pokles krvného tlaku s neznámou frekvenciou (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Deti a dospievajúci

Nasledujúce závažné vedľajšie účinky boli hlásené často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) ; zápal pľúc, zlyhanie srdca, zlyhanie pravej komory srdca, kardiogénny (so srdcom súvisiaci) šok, vysoký tlak krvi v pľúcach, bolesť na hrudi, mdloby, infekcie dýchacích ciest, zápal priedušiek, vírusová infekcia žalúdka a tenkého čreva, infekcie močových ciest a zubný kaz.

Nasledujúce závažné vedľajšie účinky boli považované za súvisiace s liečbou a boli hlásené menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb); alergická reakcia (ako kožná vyrážka, opuch tváre,

pier a jazyka, sipot, ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním), krč, nepravidelný tlkot srdca, porucha sluchu, skrátený dych, zápal tráviaceho traktu, sipot kvôli narušenému prietoku vzduchu.

Vedľajšie účinky hlásené veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) boli bolesť hlavy, vracanie, infekcie hrdla, horúčka, hnačka, chrípka a krvácanie z nosa.

Vedľajšie účinky hlásené často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) boli nevoľnosť, zvýšená erekcia, zápal pľúc a výtok z nosa.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Revatio

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Prášok

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Rekonštituovaná perorálna suspenzia

Uchovávať pri teplote do 30 °C alebo v chladničke pri teplote 2° až 8 °C. Neuchovávať v mrazničke. Akákoľvek zvyšná perorálna suspenzia sa má zlikvidovať 30 dní po rekonštitúcii.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Revatio obsahuje

- Liečivo je sildenafil (vo forme sildenafilcitrátu).
Po rekonštitúcii každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 10 mg sildenafilu (vo forme citrátu).
Jedna fľaška rekonštituovanej perorálnej suspenzie (112 ml) obsahuje 1,12 g sildenafilu (vo forme citrátu).
- Ďalšie zložky sú: Prášok na perorálnu suspenziu: sorbitol (E 420) (pozri časť 2 „Revatio obsahuje sorbitol“), bezvodá kyselina citrónová, sukralóza, citrónan sodný (E 331) (pozri časť 2 „Revatio obsahuje sodík“), xantánová guma, oxid titaničitý (E 171), benzoát sodný (E 211) (pozri časť 2 „Revatio obsahuje benzoát sodný“ a „Revatio obsahuje sodík“), bezvodý koloidný oxid kremičitý. Hroznová príchuť: maltodextrín, koncentrát hroznovej šťavy, arabská guma, koncentrát ananásovej šťavy, bezvodá kyselina citrónová, prírodná príchuť.

Ako vyzerá Revatio a obsah balenia

Revatio sa dodáva vo forme bieleho až sivobieleho prášku na perorálnu suspenziu, z ktorej po rekonštitúcii s vodou vznikne biela perorálna suspenzia hroznovej príchuti.

Jedna 125 ml jantárová sklenená fľaška (s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom) obsahuje 32,27 g prášku na perorálnu suspenziu.

Jedna rekonštituovaná fľaška obsahuje 112 ml perorálnej suspenzie, z čoho 90 ml je určených pre dávkovanie a podanie.

Veľkosť balenia: 1 fľaška

Každé balenie obsahuje aj polypropylénovú odmerku (s označením 30 ml), polypropylénovú perorálnu dávkovaciu striekačku (3 ml) s HDPE piestom a LDPE adaptérom zatlačeným vo fľaške.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België /Belgique / Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

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

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Pharma S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.