

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revatio 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg syldenafile w postaci cytrynianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki leku zawiera także 0,7 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, (patrz punkt 6.1).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe, powlekane tabletki oznaczone „PFIZER” z jednej i „RVT 20” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Dorośli

Leczenie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej.

Dzieci i młodzież

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wykazano skuteczność działania produktu pod względem poprawy wydolności wysiłkowej lub hemodynamiki płuc w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z wrodzoną wadą serca (patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w terapii nadciśnienia płucnego. Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Revatio dojdzie do pogorszenia stanu klinicznego należy rozważyć zastosowanie innych metod.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę. Lekarz powinien zalecić pacjentowi, który zapomni przyjąć dawkę produktu Revatio aby zrobił to jak najszybciej po czym kontynuował normalne dawkowanie. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 17 lat)

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat, zalecana dawka u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg wynosi 10 mg (1 ml przygotowanej zawiesiny) trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg wynosi 20 mg (2 ml przygotowanej zawiesiny lub jedna tabletki) trzy razy na dobę. Nie należy stosować większych dawek niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed zastosowaniem, patrz punkt 6.6.

Pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze

Na ogół, każda decyzja o dostosowaniu dawki powinna być podejmowana po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. W przypadku stosowania syldenafile u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP3A4 takie jak erytromycyna lub sakwinawir, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę. Zmniejszenie dawki do 20 mg raz na dobę zaleca się w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 o większej sile działania, jak np. klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon. W przypadku jednoczesnego stosowania syldenafile z induktorami CYP3A4 może być wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5). W celu uzyskania informacji dotyczących stosowania syldenafile z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania, (patrz punkt 4.3).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Skuteczność kliniczna mierzona za pomocą testu 6 minutowego marszu może być mniejsza u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym ciężką (klirens kreatyniny < 30 ml/min) modyfikowanie dawki początkowej nie jest konieczne. W wypadku złej tolerancji produktu leczniczego należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B) nie ma potrzeby modyfikowania dawki początkowej. Zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy dziennie należy rozważyć wyłącznie w wypadku złej tolerancji produktu leczniczego, po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Stosowanie produktu Revatio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa C), (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revatio u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia. Brak dostępnych danych.

Przerwanie leczenia

Dostępne dane, jakkolwiek ograniczone, sugerują, że nagłe przerwanie terapii produktem Revatio nie powoduje pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w stosunku do stanu sprzed rozpoczęcia terapii. W celu uniknięcia nagłego pogorszenia stanu klinicznego po odstawieniu produktu, dlatego należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Podczas odstawiania produktu wskazana jest intensywna kontrola.

Sposób podania

Produkt Revatio przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki powinny być podawane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Przygotowana zawiesina doustna: przed każdorazowym podaniem produktu, należy energicznie wstrząsnąć nim przez co najmniej 10 sekund.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 5.1).

Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itraakonazol, rytonawir) (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania syldenafile nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafile u tych pacjentów jest przeciwwskazane:

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby,

Pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego,

Pacjenci ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność produktu Revatio u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa IV) nie została ustalona. Jeśli nastąpi pogorszenie obrazu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie leczenia właściwego w ciężkich postaciach choroby (np. epoprostenol) (patrz punkt 4.2). Bilans korzyści i ryzyka stosowania syldenafile u pacjentów z I klasą czynnościową wg WHO tętniczego nadciśnienia płucnego nie został ustalony.

Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem syldenafile dotyczące innych form wtórnego nadciśnienia płucnego związanych z pierwotną (samoistną) chorobą tkanki łącznej lub wrodzoną wadą serca związaną z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania syldenafile w innych formach nadciśnienia płucnego.

W długoterminowym rozszerzonym badaniu u dzieci i młodzieży zaobserwowano zwiększenie ilości zgonów u pacjentów otrzymujących większe dawki niż zalecane. Nie należy zatem stosować dawek większych niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (patrz również punkt 4.2 i 5.1).

Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki

Bezpieczeństwo stosowania syldenafile nie było badane u pacjentów z dziedzicznymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki, takimi jak barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (*retinitis pigmentosa*) - u części z tych pacjentów występują genetyczne zaburzenia dotyczące fosfodiesteraz siatkówkowych. Z tego względu stosowanie produktu Revatio u tych pacjentów nie jest zalecane.

Rozszerzenie naczyń

Przed zastosowaniem syldenafile lekarz powinien dokładnie rozważyć czy ze względu na towarzyszące choroby łagodne lub umiarkowane rozszerzenie naczyń powodowane przez syldenafile nie wpłynie negatywnie na pacjenta. Dotyczy to na przykład pacjentów z niedociśnieniem, odwodnionych a także pacjentów ze znacznym stopniem zwężenia drogi odpływu z lewej komory lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego (patrz punkt 4.4).

Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

W badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, u mężczyzn stosujących go z powodu zaburzeń erekcji, opisywano poważne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowy, przemijające napady niedokrwienne, nadciśnienie i niedociśnienie. U większości, choć nie u wszystkich, z tych pacjentów czynniki ryzyka wystąpienia

chorób sercowo-naczyniowych występowały przed zastosowaniem syldenafile. Wiele z tych powikłań występowało w czasie lub krótko po zakończeniu stosunku seksualnego, a kilka przypadków wystąpiło po przyjęciu syldenafile przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, czy powikłania te były związane bezpośrednio z wymienionymi czynnikami ryzyka.

Priapizm

Syldenafil należy ostrożnie stosować u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak duże wygięcie, włóknienie ciał jamistych czy choroba Peyroniego) oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia priapizmu (np. u pacjentów z anemią sierpowatą, szpiczakiem mnogim i białaczką).

Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischaemic optic Neuropaty, NAION). Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie produktu Revatio i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Leki alfa-adrenolityczne

Syldenafil podawany pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne może u niektórych osób prowadzić do układowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5), dlatego zalecane jest zachowanie ostrożności. W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju niedociśnienia ortostatycznego należy ustabilizować hemodynamicznie pacjentów przyjmujących leki α -adrenolityczne zanim włączy się do leczenia syldenafile. Lekarz powinien poinformować pacjenta o sposobie postępowania w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Zaburzenia krzepnięcia

Badania dotyczące czynności płytek krwi wykazały, że syldenafil wzmacnia antyagregacyjne działanie nitroprusydku sodu w warunkach *in vitro*. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia czy czynną chorobą wrzodową. Syldenafil można zatem stosować u tych pacjentów jedynie po gruntownym rozważeniu stosunku ryzyka do ewentualnych korzyści związanych z leczeniem.

Antagoniści witaminy K

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku w przypadku rozpoczęcia leczenia syldenafilem u pacjentów stosujących antagonistów witaminy K, zwłaszcza u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej.

Zatorowość płucna w przebiegu zakrzepicy żyłnej

Nie ma danych dotyczących stosowania syldenafile u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żyłnej. Donoszono jednak o zagrażających życiu przypadkach obrzęku płuc po zastosowaniu leków rozszerzających naczynia (głównie prostacykliny) u tych pacjentów. W przypadku pojawienia się obrzęku płuc u pacjentów z nadciśnieniem płucnym przyjmujących syldenafil, należy rozważyć możliwość występowania zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żyłnej.

Nietolerancja galaktozy

W powłoczce tabletki znajduje się laktoza jednowodna. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil

Badania in vitro

Metabolizm syldenafile odbywa się głównie w układzie cytochromu P450 (CYP) izoform 3A4

(główna ścieżka) i 2C9 (ścieżka poboczna). Tak więc inhibitory wymienionych izoenzymów mogą zmniejszać klirens sydenafilu, aktywatory tych izoenzymów zaś mogą go zwiększać. Zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2. i 4.3).

Badania in vivo

Badano jednoczesne podawanie sydenafilu w postaci doustnej oraz epoprostenolu w postaci dożylniej (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo sydenafilu podawanego jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (np. bozentan, iloprost). Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych zaleca się zachowanie ostrożności. Pomiedzy sydenafilem a bozentanem istnieje interakcja farmakokinetyczna (patrz poniżej informacja dotycząca wpływu induktorów CYP3A4 oraz wpływu sydenafilu na inne produkty lecznicze).

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności sydenafilu stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami PDE5 u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Analiza farmakokinetyczna populacji chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym objętych badaniami klinicznymi wykazała zmniejszenie się klirensu sydenafilu i (lub) zwiększenie jego biodostępności po podaniu doustnym w przypadku jednoczesnego stosowania substratów CYP3A4 oraz kombinacji substratów CYP3A4 i β -adrenolityków. Były to jedyne istotne statystycznie zależności wpływu leków na farmakokinetykę sydenafilu u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Ekspozycja na sydenafil u pacjentów przyjmujących jednocześnie substraty CYP3A4 i substraty CYP3A4 wraz z β -adrenolitykami była odpowiednio o 43% i 66% większa w porównaniu do pacjentów, którzy nie przyjmowali leków z tej grupy. Ekspozycja na sydenafil po podaniu dawki 80 mg trzy razy na dobę była pięciokrotnie większa w porównaniu do ekspozycji osiągananej przy zastosowaniu zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę. Ten zakres stężeń obejmuje wzrost ekspozycji na sydenafil obserwowany w specjalnie zaprojektowanym badaniu dotyczącym interakcji z inhibitorami CYP3A4 (z wyjątkiem najsilniejszych inhibitorów CYP3A4 np. ketokonazolu, itrakonazolu, rytonawiru).

Induktory CYP3A4 wydają się mieć istotny wpływ na farmakokinetykę sydenafilu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, co zostało potwierdzone w badaniach in vivo z zastosowaniem induktora CYP3A4 bosentanu.

Jednoczesne stosowanie przez zdrowych ochotników bosentanu (umiarkowanego induktora CYP3A4, CYP2C9 i prawdopodobnie również CYP2C19) w dawce 125 mg dwa razy na dobę oraz sydenafilu w dawce 80 mg trzy razy na dobę (w stanie stacjonarnym) przez 6 dni prowadziło do zmniejszenia AUC sydenafilu o 63%. Zalecana jest ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania tych leków.

Skuteczność sydenafilu powinna być ściśle kontrolowana u pacjentów przyjmujących jednocześnie silne induktory CYP3A4 takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca i ryfampicyna.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę), z sydenafilem (100 mg dawka pojedyncza) skutkowało 4-krotnym (o 300%) wzrostem C_{max} sydenafilu i 11-krotnym (o 1000%) wzrostem AUC w osoczu. Po 24 godzinach osoczowe stężenie sydenafilu nadal wynosiło około 200 ng/ml w porównaniu do 5 ng/ml, gdy sydenafil podawany był jako jedyny lek. Dane te pozostają w zgodności z obserwowanym silnym wpływem rytonawiru na szeroki zakres substratów cytochromu P450. W oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych jednoczesne stosowanie sydenafilu i rytonawiru jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV sakwinawiru, inhibitora CYP3A4, w stanie równowagi stężeń (1200 mg trzy razy na dobę) z sydenafilem (100 mg dawka pojedyncza)

powodowało zwiększenie $C_{\max}$ syldenafile o 140%, AUC o 210%. Syldenafil nie wpływa na farmakokinetykę sakwinawiru. Zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2).

Po pojedynczej dawce syldenafile 100 mg podawanego z erytromycyną, specyficznym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) dochodziło do wzrostu układowej ekspozycji na syldenafil (AUC) o 182%. Zalecenia dotyczące dawkowania patrz punkt 4.2. U zdrowych ochotników płci męskiej nie obserwowano wpływu podania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$, stopień eliminacji, lub okres półtrwania syldenafile i jego głównego krążącego metabolitu. Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Cymetydyna (800 mg), inhibitor cytochromu P450, niespecyficzny inhibitor CYP3A4 podawana z 50 mg syldenafile zdrowym ochotnikom powodowała wzrost stężenia syldenafile w osoczu o 56%. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Należy się spodziewać, że inhibitory CYP3A4 o największej sile działania takie jak ketokonazol i itrakonazol będą działać podobnie jak rytonawir (patrz punkt 4.3). Inhibitory CYP3A4 takie jak klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon powinny wywoływać efekt pośredni pomiędzy wywołanym przez rytonawir a tym wywołanym przez inhibitory takie jak sakwinawir lub erytromycyna - zakłada się siedmiokrotny wzrost ekspozycji. Dlatego zaleca się dostosowanie dawki, jeśli stosowane są inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Analiza farmakokinetyczna populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym wykazała, że jednoczesne stosowanie β -adrenolityków z substratami CYP3A4 może powodować dodatkowy wzrost ekspozycji na syldenafil w porównaniu do substratów CYP3A4 stosowanych pojedynczo.

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelita i może powodować niewielki wzrost stężenia syldenafile w osoczu. Dostosowanie dawki nie jest wymagane, jednak nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafile z sokiem grejpfrutowym.

Pojedyncza dawka leków przeciwdziałających wydzielaniu kwasu solnego (wodorotlenek magnezu/wodorotlenek glinu) nie wpływała na biodostępność syldenafile.

Jednoczesne stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu 30 μ g i lewonorgestrelu 150 μ g) nie wpływało na farmakokinetykę syldenafile.

Nicorandyl stanowi połączenie leku aktywującego kanał potasowy i azotanu. Ze względu na zawartość azotanu mogą wystąpić poważne interakcje z syldenafilem (patrz punkt 4.3).

Wpływ syldenafile na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 cytochromu P450. ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Nie ma danych dotyczących interakcji pomiędzy syldenafilem i niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy takimi jak teofilina i dypirydamol.

Badania in vivo

Nie obserwowano istotnych interakcji jednocześnie stosowanych syldenafile (50 mg) i tolbutamidu (250 mg) lub warfaryny (40 mg); oba te leki są metabolizowane przez CYP2C9.

Syldenafil nie wykazywał znaczącego wpływu na ekspozycję na atorwastatynę (wzrost AUC o 11%) co sugeruje, że syldenafil nie ma istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4.

Nie obserwowano interakcji pomiędzy syldenafilem (100 mg dawka pojedyncza) i acenokumarolem.

Syldenafil (50 mg) nie powodował wydłużenia czasu krwawienia związanego z podawaniem kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nie wzmacniał hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników przy średnich maksymalnych stężeniach alkoholu 80 mg/dl.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników sildenafil w stanie równowagi stężeń (80 mg trzy razy na dobę) powodował zwiększenie AUC bosentanu o 50% (125 mg dwa razy na dobę). Zalecana jest ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania tych leków.

W badaniu dotyczącym interakcji, w którym sildenafil (100 mg) podawano z amlodypiną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodziło do dodatkowego obniżenia skurczowego ciśnienia w pozycji leżącej o 8 mmHg. Odpowiednio, obniżenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości te były podobne do obserwowanych przy podawaniu sildenafilu jako jedynego leku zdrowym ochotnikom.

W trzech specjalnych badaniach dotyczących interakcji lekowych α -adrenolityk doksazosyna (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem stercza (BPH), których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną. U badanych pacjentów z tych populacji średnie dodatkowe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło odpowiednio 7/7mmHg, 9/5mmHg i 8/4mmHg, w pozycji stojącej zaś średnie obniżenie ciśnienia krwi wyniosło 6/6mmHg, 11/4mmHg i 4/5mmHg. Rzadko dochodziło do wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego, jeśli sildenafil i doksazosyna były podawane pacjentom, których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną. Należały do nich zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, nie dochodziło jednak do omdleń. Jednoczesne podawanie sildenafilu u pacjentów przyjmujących α -adrenolityki może prowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia u podatnych osób (patrz punkt 4.4). Sildenafil (pojedyncza dawka 100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę inhibitorów proteazy HIV, sakwinawiru, który jest inhibitorem oraz substratem CYP3A4.

W związku z obserwowanym wpływem na szlak tlenek azotu/cGMP (patrz punkt 5.1), sildenafil wzmacniał hipotensyjne działanie azotanów, dlatego jednoczesne stosowanie sildenafilu z substratami tlenku azotu i azotanami w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Sildenafil nie wykazywał wpływu na stężenia w osoczu doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu 30 μ g i lewonorgestrelu 150 μ g).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet.

Ze względu na brak danych dotyczących wpływu produktu Revatio na kobiety w ciąży, nie zaleca się jego stosowania u kobiet w wieku rozrodczym chyba, że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania sildenafilu u kobiet ciężarnych.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego negatywnego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płod. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój noworodków (patrz punkt 5.3).

Ze względu na brak danych produktu Revatio nie należy stosować u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy sildenafil jest wydzielany do mleka. Nie należy stosować produktu Revatio u kobiet karmiących.

Płodność

Dane niekliniczne, oparte na konwencjonalnych badaniach dotyczących płodności, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi (patrz punkt 5.3)

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Revatio wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na doniesienia o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia w badaniach klinicznych nad syldenafilem, pacjenci powinni sprawdzić swoją reakcję po przyjęciu produktu Revatio zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów bądź obsługi maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym stosowania produktu Revatio u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, 207 pacjentów otrzymywało produkt Revatio w dawkach od 20 mg do 80 mg trzy razy na dobę, 70 pacjentom podawano placebo. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni. 259 pacjentów, którzy ukończyli badanie główne wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu. Badano maksymalne dawki do 80 mg podawane 3 razy na dobę (czterokrotnie więcej od zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę) (N=149 pacjentów leczonych przez co najmniej rok, 101 z nich przyjmowało dawkę 80 mg trzy razy na dobę). Ogólna częstość przerywania leczenia u pacjentów stosujących syldenafil w zalecanej dawce dobowej 20 mg trzy razy na dobę była niska (2,9%) i taka sama, jak w przypadku placebo (2,9%).

W kontrolowanym placebo badaniu produkt Revatio, był stosowany jako uzupełnienie do epoprostenolu podawanego dożylnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, produkt Revatio (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę) i epoprostenol otrzymywało łącznie 134 pacjentów, a 131 pacjentów otrzymywało placebo i epoprostenol. Czas trwania terapii wynosił 16 tygodni. Ogólna częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosiła 5,2% wśród pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem wobec 10,7% wśród pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol. Nowo zgłoszone działania niepożądane, które występowały częściej w grupie leczonej syldenafilem/epoprostenolem, obejmowały: krwiste podbiegnięcie oczu/zaczerwienienie oczu, niewyraźne widzenie, przekrwienie błon śluzowych nosa, nocne poty, ból kręgosłupa i suchość w ustach. U pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem znane zdarzenia niepożądane – ból głowy, zaczerwienienie skóry twarzy, ból w kończynie i obrzęk – stwierdzano z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol.

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach zdarzenia niepożądane były zwykle miernie lub umiarkowanie nasilone. Do najczęstszych działań niepożądanych, występujących częściej ($\geq 10\%$) po zastosowaniu produktu Revatio w porównaniu do placebo, należały: bóle głowy, nagłe zaczerwienienia skóry twarzy, niestrawność, biegunka, bóle kończyn.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u $> 1\%$ pacjentów leczonych produktem Revatio i były częstsze (różnica $> 1\%$) u pacjentów leczonych produktem Revatio w badaniu głównym lub połączonych wynikach dla Revatio obu badań kontrolowanych placebo u osób z tętniczym nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem dawek 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, są wymienione w poniższej tabeli według klasy i częstości występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) lub nieznane (niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstość występowania działań niepożądanych została przedstawiona w kolejności malejącego znaczenia.

Doniesienia z badań porejestracyjnych zostały przedstawione czcionką pochyłą.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie zatok niesklasyfikowane inaczej (ang. not otherwise specified - NOS)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	niedokrwistość niesklasyfikowana inaczej (NOS)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	zatrzymanie płynów
Zaburzenia psychiczne	
Często	bezsennaść, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	bóle głowy
Często	migrena niesklasyfikowana inaczej (NOS), drżenie, parestezje, uczucie palenia niesklasyfikowane inaczej (NOS), niedoczulica
Zaburzenia oka	
Często	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia niesklasyfikowane inaczej (NOS), niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oczu/czerwone oczy
Niezbyt często	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zawroty głowy
Częstość nieznana	<i>nagła utrata słuchu*</i>
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nagłe zaczerwienienie twarzy
Częstość nieznana	<i>niedociśnienie</i>
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zapalenie oskrzeli niesklasyfikowane inaczej (NOS), krwawienie z nosa, katar niesklasyfikowany inaczej (NOS), kaszel, przekrwienie śluzówki nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, niestrawność
Często	zapalenie żołądka niesklasyfikowane inaczej (NOS), zapalenie żołądka i jelit niesklasyfikowane inaczej (NOS), choroba refluksowa, żylaki odbytu, rozdęcie brzucha, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Często	łysienie, rumień, nocne poty
Częstość nieznana	wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle kończyn
Często	bóle mięśniowe, bóle pleców
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	ginekomastia
Częstość nieznana	priapizm, wydłużenie czasu erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	gorączka

Opis wybranych działań niepożądanych

*Nagle osłabienie słuchu lub jego całkowita utrata były zgłaszane w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach porejestracyjnych i klinicznych, w których stosowano inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym sylденаfil.

Po wprowadzeniu produktu na rynek do zdarzeń/działan niepożądanych zgłaszanych z nieznana częstością u pacjentów przyjmujących sylденаfil w celu leczenia zaburzeń wzrodu u mężczyzn (ang. male erectile dysfunction, MED) należały:

Zaburzenia oka: nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia.

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym placebo badaniu produktu Revatio z udziałem pacjentów w wieku od 1 roku do 17 lat z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, łącznie 174 pacjentów otrzymywało trzy razy na dobę małą (10 mg u pacjentów o masie ciała > 20 kg; żaden pacjent o masie ciała ≤ 20 kg nie otrzymywał małej dawki produktu), średnią (10 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 8-20 kg; 20 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20-45 kg; 40 mg u pacjentów o masie ciała > 45 kg) lub dużą dawkę (20 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 8-20 kg; 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20-45 kg; 80 mg u pacjentów o masie ciała > 45 kg) produktu Revatio, natomiast 60 uczestników badania otrzymywało placebo.

Profil działań niepożądanych zaobserwowany w omawianym badaniu z udziałem populacji dzieci i młodzieży był ogólnie zgodny z profilem odnotowanym w przypadku pacjentów dorosłych (patrz tabela powyżej). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TRAE), które odnotowano w omawianym badaniu podczas stosowania produktu Revatio (dla wszystkich dawek łącznie) z częstością występowania ≥ 1% w porównaniu z placebo, były: wymioty (5,2%), kaszel, gorączka, (każde zdarzenie: 1,7%), a także nudności, ból w dolnej części jamy brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, światłowstręt (każde zdarzenie: 1,1%). Zwiększona częstość erekcji wynikających z leczenia (sklasyfikowanych jako TRAE) oraz częstość występowania spontanicznych wzrodów wynosiła łącznie 9,0% u mężczyzn w połączonej grupie pacjentów stosujących sylденаfil. Większość wymienionych powyżej działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

220 uczestników, którzy ukończyli 16-tygodniowe badanie kontrolowane za pomocą placebo, zostało włączonych do długoterminowego przedłużenia badania. Pacjenci, którzy stosowali leczenie substancją czynną kontynuowali ten sam schemat leczenia, natomiast pacjenci otrzymujący placebo przez okres 16 tygodni zostali randomizowani do grup stosujących syldenafil w małej, średniej lub dużej dawce.

Po upływie dwóch lat 184 pacjentów nadal uczestniczyło w przedłużeniu badania. W ciągu

pierwszych dwóch lat dawkowania syldenafilem łącznie u 4 spośród 229 pacjentów otrzymujących syldenafil stwierdzono wystąpienie ciężkiej reakcji niepożądaney: u 1 spośród 74 pacjentów w grupie stosującej średnią dawkę produktu oraz u 3 spośród 100 pacjentów w grupie stosującej dużą dawkę badanego produktu. Do tych 4 działań niepożądanych zaliczono: drgawki, nadwrażliwość, niedotlenienie i arytmie komorową.

Na podstawie danych uzyskanych do okresu osiągnięcia wartości mediany czasu leczenia pacjentów wynoszącej 2,2 roku (zakres: od 0 do 5,0 lat) wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: bóle głowy (13,2%), wzrost częstości wzwodów (9,0%), wymioty (6,8%), ból w jamie brzusznej (3,4%), kaszel i niestrawność (każde działanie: 2,6%).

4.9. Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki leku dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały one jednak z większą częstością i były bardziej nasilone. Po zastosowaniu dawki 200 mg działania niepożądane (bóle głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa i zmiany widzenia) występowały częściej.

W przypadku przedawkowania, w zależności od objawów, należy stosować standardowe leczenie podtrzymujące. Syldenafil silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, zatem przypuszcza się, że zastosowanie dializy nie spowoduje przyspieszenia klirensu produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji.
Kod ATC: G04BE03

Mechanizm działania

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Syldenafil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil działa selektywnie na PDE5. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa 10-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę oka. Syldenafil działa na PDE5 80-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE1 oraz ponad 700-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności syldenafil działa ponad 4000 razy bardziej selektywnie na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Syldenafil powoduje niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego.

Długotrwałe podawanie 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę pacjentom z nadciśnieniem tętniczym spowodowało średnie obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego względem stanu wyjściowego odpowiednio o 9,4 mm Hg i 9,1 mm Hg.

Podczas długotrwałego podawania 80 mg leku trzy razy na dobę pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym obserwowany wpływ na zmiany systemowego ciśnienia tętniczego krwi był mniejszy (zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 2 mmHg).

Po podawaniu zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę nie obserwowano obniżenia wartości ciśnienia skurczowego ani rozkurczowego. Jednorazowe dawki syldenafile do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG. Długotrwałe stosowanie 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym również nie powodowało istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu dotyczącym wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki 100 mg syldenafile podawanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (>70% zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej), średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe obniżyło się o odpowiednio 7% i 6% względem punktu wyjściowego. Średnie skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej obniżyło się 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, nie zaburzał również przepływu krwi przez zwężoną tętnicę.

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg produktu leczniczego, za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsella 100, stwierdzono niewielkie, przemijające utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia produktu leczniczego. Postuluje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia.

W niewielkim (9 pacjentów) badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki, syldenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy okulistyczne (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. *pulmonary arterial hypertension - PAH*)

Przeprowadzono pojedyncze, randomizowane, metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem 278 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, PAH, związanym z chorobą tkanki łącznej (ang. connective tissue disease - CTD) i PAH po chirurgicznej korekcji wrodzonych wad serca. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do jednej z czterech grup badanych: placebo, syldenafile 20 mg, 40 mg lub 80 mg podawanych trzy razy na dobę. 277 z 278 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę leku. Badana populacja składała się z 68 (25%) mężczyzn i 209 (75%) kobiet w średnim wieku 49 lat (zakres: 18-81 lat) i wyjściowym wynikiem testu 6 - minutowego marszu pomiędzy 100 a 450 m (średnio 344 m). U 175 pacjentów (63%) rozpoznano pierwotne nadciśnienie płucne, u 84 (30%) postać wtórną PAH w przebiegu choroby tkanki łącznej (CTD), a u 18 (7%) PAH po chirurgicznej korekcji wrodzonych wad serca. W punkcie wyjściowym, większość pacjentów należała do klasy czynnościowej II (107/277, 39%) i III (160/277, 58%), ze średnim wyjściowym wynikiem testu 6-minutowego marszu odpowiednio 378 metrów i 326 metrów; niektórzy należeli do klasy I (1/277, 0,4%) lub IV (9/277, 3%). W badaniu nie brali udziału pacjenci z frakcją wyrzutową <45% lub frakcją skracania lewej komory <0,2.

Syldenafil (lub placebo) dodano do terapii podstawowej, która składała się z leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, inhibitorów kanału wapniowego, leków moczopędnych lub tlenu. Stosowanie prostacykliny, analogów prostacykliny i antagonistów receptora endoteliny, jak również suplementacji argininy nie było dozwolone. Wykluczono pacjentów, którzy nie zareagowali uprzednio na leczenie bosentanem.

Pierwotnym punktem końcowym badania skuteczności była zmiana względem punktu wyjściowego wyników 6-minutowego testu marszu w 12 tygodniu badania. Statystycznie istotne wydłużenie

dystansu 6-minutowego marszu w porównaniu do placebo obserwowano we wszystkich trzech grupach, w których stosowano sildenafil. Skorygowane względem placebo wydłużenie dystansu pieszego wynosiło odpowiednio 45 metrów ($p < 0,0001$), 46 metrów ($p < 0,0001$) i 50 metrów ($p < 0,0001$) w grupach sildenafilu 20 mg, 40 mg i 80 mg. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, w których stosowano różne dawki sildenafilu.

Analiza przeprowadzona według klasy czynnościowej WHO wykazała statystycznie istotne wydłużenie dystansu 6-minutowego marszu w grupie przyjmującej dawkę 20 mg. W klasie II i klasie III zaobserwowano skorygowany wg placebo wzrost o odpowiednio 49 metrów ($p = 0,0007$) i 45 metrów ($p = 0,0031$).

Wydłużenie dystansu marszu było zauważalne po 4 tygodniach leczenia i wynik ten utrzymywał się w 8 i 12 tygodniu. Wyniki były jednolite w podgrupach podzielonych wg wyjściowych wyników dystansu marszu, etiologii (pierwotne nadciśnienie płucne oraz wtórne, związane z chorobami tkanki łącznej), grup czynnościowych według klasyfikacji WHO, płci, rasy, lokalizacji, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) i oporu w łożysku naczyń płucnych (PVR).

Pacjenci przyjmujący wszystkie dawki sildenafilu osiągnęli statystycznie istotne obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary arterial pressure - mPAP) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Skorygowane placebo obniżenie ciśnienia wynosiło - 2,7 mmHg ($p=0,04$) po zastosowaniu sildenafilu w dawce 20 mg trzy razy na dobę. Nie obserwowano różnic skuteczności pomiędzy dawką 20 mg sildenafilu i jego większymi dawkami. Średnia zmiana oporu w łożysku naczyń płucnych (ang. pulmonary vascular resistance - PVR) wyniosła 122 dyny sec/cm^5 dla sildenafilu 20 mg podawanego trzy razy na dobę. Procent obniżenia PVR (11,2%) po 12 tygodniach stosowania sildenafilu w dawce 20 mg był proporcjonalnie większy od stopnia obniżenia oporu w krążeniu systemowym (ang. systemic vascular resistance - SVR) (7,2%). Wpływ sildenafilu na śmiertelność pacjentów nie jest znany.

Dane na temat przeżywalności długookresowej

Pacjenci zakwalifikowani do badania zasadniczego mogli uczestniczyć w długotrwałym, otwartym badaniu dodatkowym. Łącznie 207 pacjentów było leczonych produktem Revatio w badaniu zasadniczym, a ich status długookresowego przeżycia oceniano przez co najmniej 3 lata. W tej populacji oszacowania Kaplana-Meiera przeżycia rocznego, 2- i 3-letniego wynosiły odpowiednio 96%, 91% i 82%. Przeżywalność roczna, 2- i 3-letnia wśród pacjentów w klasie czynnościowej II wg WHO przy rozpoczęciu badania wynosiła odpowiednio 99%, 91% i 84%, a wśród pacjentów w klasie czynnościowej III wg WHO przy rozpoczęciu badania wartości te wynosiły odpowiednio 94%, 90% i 81%.

Skuteczność u dorosłych pacjentów z PAH (dotyczy stosowania w skojarzeniu z epoprostenolem)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo z udziałem 267 pacjentów z PAH, u których uzyskano stabilizację ciśnienia dzięki dożylnemu podawaniu epoprostenolu. Do pacjentów z PAH należały osoby z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (212/267, 79%) i z PAH związanym z CTD (55/267, 21%). Większość pacjentów zakwalifikowano do II klasy czynnościowej wg WHO (68/267, 26%) lub do III klasy wg tej skali (175/267, 66%), mniejszą liczbę – do klasy I (3/267, 1%) lub IV (16/267, 6%), a w przypadku kilku pacjentów (5/267, 2%) klasa była nieznana. Pacjentów przydzielano losowo do grupy przyjmującej placebo i do grupy leczonej syldenafilem (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę) w skojarzeniu z dożylnie podawanym epoprostenolem.

Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności było porównanie wyjściowego dystansu sześciominutowego marszu z dystansem sześciominutowego marszu po 16 tygodniach. Stwierdzono istotne statystycznie korzyści ze stosowania sildenafilu w porównaniu do placebo pod względem tego parametru. Zaobserwowano średnie wydłużenie dystansu sześciominutowego marszu o 26 metrów na korzyść sildenafilu (95% CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). W przypadku pacjentów, których wyjściowy dystans marszu wynosił ≥ 325 metrów, w wyniku leczenia uzyskano jego wydłużenie o 38,4 metra na korzyść sildenafilu. U pacjentów z wyjściowym dystansem marszu < 325 metrów w wyniku leczenia uzyskano jego wydłużenie o 2,3 metra na korzyść placebo. W przypadku pacjentów z pierwotnym

PAH leczenie powodowało wydłużenie omawianego parametru o 31,1 metra w porównaniu do 7,7 metra u pacjentów z PAH związanym z CTD. Ze względu na niewielką liczebność próby, różnica między wynikami w tych randomizowanych podgrupach mogła być przypadkowa.

U pacjentów leczonych syldenafilem uzyskano istotnie statystycznie obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W wyniku leczenia zaobserwowano średnie obniżenie omawianej wartości, skorygowane o występujące po podaniu placebo, o -3,9 mmHg na korzyść syldenafilu (95% CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Drugorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia pogorszenia klinicznego, który zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia będącego objawem pogorszenia klinicznego (zgon, przeszczep płuca, włączenie leczenia bozentanem lub pogorszenie stanu klinicznego wymagające wprowadzenia zmiany w terapii epoprostenolem). Leczenie syldenafilem znacząco opóźniło czas do wystąpienia klinicznych objawów pogorszenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w porównaniu z placebo ($p = 0,0074$). Zdarzenia będące objawami pogorszenia klinicznego wystąpiły u 23 uczestników badania w grupie otrzymującej placebo (17,6%) w porównaniu z 8 uczestnikami w grupie stosującej syldenafil (6,0%).

Dzieci i młodzież

Łącznie 234 pacjentów w wieku od 1 roku do 17 lat leczono w warunkach randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowego, kontrolowanego za pomocą placebo, prowadzonego w grupach równoległych badania mającego na celu ustalenie optymalnej dawki. U uczestników badania (38% chłopców i 62% dziewcząt) odnotowano masę ciała ≥ 8 kg oraz pierwotne nadciśnienie płucne (PPH) [33%], bądź tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) wtórne do wrodzonej wady serca [przeciek lewo-prawy 36%, leczenie operacyjne 30%]. 63 spośród 234 (27 %) pacjentów było w wieku < 7 lat (mała dawka syldenafilu = 2; średnia dawka = 17; duża dawka = 28; placebo = 16), a 171 spośród 234 (73%) pacjentów było w wieku 7 lat i starszych (mała dawka syldenafilu = 40; średnia dawka = 38; duża dawka = 49; placebo = 44). U większości uczestników podczas badania wyjściowego stwierdzono klasę czynnościową I (75/234, 32%) lub II (120/234, 51%) wg klasyfikacji WHO; u mniejszego odsetka pacjentów odnotowano klasę czynnościową III (35/234, 15%) lub IV (1/234, 0,4%); natomiast w przypadku kilku pacjentów (3/234, 1,3%) klasa czynnościowa wg WHO była nieznana.

U pacjentów uprzednio nie stosowano specyficznej terapii przeciwko PAH, jak również podawanie prostacykliny, analogów prostacykliny i antagonistów receptora endotelinowego było niedozwolone w omawianym badaniu, podobnie jak stosowanie argininy, azotanów, alfa-blokerów i silnych inhibitorów cytochromu CYP450 3A4.

Głównym celem badania była ocena skuteczności 16-tygodniowego, długotrwałego leczenia podawanym doustnie syldenafilem u dzieci i młodzieży w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej, mierzonej za pomocą sercowo-płucnej próby wysiłkowej (test CPX) u uczestników badania, którzy pod względem rozwojowym byli w stanie wykonać takie badanie ($n = 115$). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały monitorowanie hemodynamiczne, ocenę objawów, klasę czynnościową wg WHO, zmianę w schemacie leczenia podstawowego oraz pomiar jakości życia.

Uczestników przydzielono do jednej z trzech grup leczonych za pomocą syldenafilu, stosujących odpowiednio: małą (10 mg), średnią (10-40 mg) lub dużą dawkę (20-80 mg) produktu Revatio, w schemacie trzy razy na dobę, bądź placebo. Rzeczywiste dawki podawane w danej grupie były zależne od masy ciała poszczególnych pacjentów (patrz: punkt 4.8). Odsetek pacjentów otrzymujących produkty lecznicze wspomagające w momencie rozpoczęcia leczenia (leki przeciwzakrzepowe, digoksynę, blokery kanału wapniowego, leki moczopędne i/lub tlen) był podobny w połączonej grupie pacjentów stosujących syldenafil (47,7%) i w grupie otrzymującej placebo (41,7%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była skorygowana względem placebo procentowa zmiana szczytowego pochłaniania tlenu (VO_2), odnotowana pomiędzy wartością wyjściową a tygodniem 16 za pomocą testu CPX w połączonej grupie pacjentów stosujących różne dawki produktu (Tabela 2). Łącznie 106 spośród 234 (45%) uczestników badania kwalifikowało się do przeprowadzenia testu

CPX; grupa ta obejmowała dzieci w wieku ≥ 7 lat, które pod względem rozwojowym były w stanie wykonać ten test. Dzieci w wieku < 7 lat (wszystkie dawki syldenafile = 47; placebo = 16) kwalifikowały się wyłącznie do oceny drugorzędowych punktów końcowych. Średnie wyjściowe wartości szczytowej objętości zużytego tlenu (VO_2) były porównywalne w grupach leczonych syldenafilem (od 17,37 do 18,03 ml/kg/min) i nieco wyższe w grupie stosującej placebo (20,02 ml/kg/min). Wyniki głównej analizy (połączona grupa pacjentów przyjmujących substancję czynną w porównaniu z grupą stosującą placebo) nie były znaczące statystycznie ($p = 0,056$) (patrz: Tabela 2). Szacunkowa różnica pomiędzy średnią dawką syldenafile i placebo wynosiła 11,33% (95% CI: od 1,72 do 20,94) (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Skorygowana względem placebo % zmiana wyjściowej wartości szczytowego VO_2 wg podziału na grupy stosujące substancję czynną

Grupa leczona	Szacunkowa różnica	95% przedział ufności (CI)
Mała dawka (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Średnia dawka (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Duża dawka (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Połączona grupa wszystkich dawek (n=77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19; 15,60

n=29 dla grupy stosującej placebo

Oszacowania na podstawie modelu ANCOVA skorygowane względem zmiennych towarzyszących: wyjściowej wartości szczytowego VO_2 , etiologii i masy ciała.

W zakresie wskaźnika naczyniowego oporu płucnego (PVRI) i średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) odnotowano poprawę zależną od dawki. W grupach stosujących odpowiednio średnią i wysoką dawkę syldenafile stwierdzono redukcję PVRI w porównaniu z placebo wynoszącą – odpowiednio – 18% (95% CI: od 2% do 32%) i 27% (95% CI: od 14% do 39%); natomiast w grupie stosującej niską dawkę badanego produktu nie wykazano znaczącej różnicy w porównaniu z placebo (różnica rzędu 2%). W grupach stosujących syldenafil w średniej i wysokiej dawce odnotowano zmiany wyjściowej wartości mPAP w porównaniu z placebo wynoszące odpowiednio -3,5 mmHg (95% CI: -8,9; 1,9) i -7,3 mmHg (95% CI: -12,4; -2,1); natomiast w grupie stosującej małą dawkę badanego produktu zaobserwowano niewielką różnicę w porównaniu z placebo (różnica wynosząca 1,6 mmHg). We wszystkich trzech grupach stosujących syldenafil odnotowano poprawę w zakresie wskaźnika sercowego (CI) w porównaniu z placebo, wynoszącą – odpowiednio – 10%, 4% i 15% dla grupy otrzymującej małą, średnią i dużą dawkę produktu.

Jedynie u uczestników badania stosujących dużą dawkę syldenafile wykazano znaczącą poprawę w zakresie klasy czynnościowej w porównaniu z placebo. Iloraz szans dla grup leczonych syldenafilem w małej, średniej i dużej dawce, w porównaniu z placebo, wynosił odpowiednio 0,6 (95% CI: 0,18; 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75; 6,69) oraz 4,52 (95% CI: 1,56; 13,10).

Dane uzyskane w długoterminowym przedłużeniu badania

Pacjenci włączeni do badania kontrolowanego za pomocą placebo kwalifikowali się do udziału w długoterminowym, randomizowanym przedłużeniu badania ze wstępną fazą prowadzoną metodą ślepej próby, po której następował okres podawania syldenafile w warunkach otwartej próby w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę produktu (takie same definicje jak w powyższej omawianym badaniu). Dozwolone były modyfikacje dawek.

Wskaźnik przeżycia po 3 latach, u pacjentów z masą ciała > 20 kg w badaniu wyjściowym oszacowano metodą Kaplana-Meiera na poziomie – odpowiednio – 92%, 90% i 84% w przypadku pacjentów w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę badanego produktu; u pacjentów z masą ciała ≤ 20 kg w badaniu wyjściowym wskaźnik przeżycia wynosił odpowiednio 93% i 94% w

przypadku pacjentów w grupach stosujących średnią i dużą dawkę badanego produktu. Na podstawie danych odciętych po > 7 latach od rozpoczęcia badania odnotowano 35 przypadków zgonu w trakcie leczenia lub w okresie obserwacji mającej na celu ocenę czasu przeżycia. Częstość występowania zgonów w grupach stosujących dużą, średnią i małą dawkę badanego produktu wynosiła odpowiednio: 20% (20 na 100 pacjentów), 14% (10 na 74 pacjentów) oraz 9% (5 na 55 pacjentów). Pomimo, iż żaden z przypadków zgonu nie został oceniony przez badaczy jako związany z leczeniem, Komisja ds. Monitorowania Danych zaleciła, aby dawkowanie stosowane w grupach otrzymujących duże dawki zostało zmniejszone. Nie należy stosować dawek większych niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Wartość szczytowego VO_2 oceniono po okresie 1 roku od rozpoczęcia badania kontrolowanego za pomocą placebo. Spośród pacjentów leczonych produktem Revatio, którzy pod względem rozwojowym byli w stanie wykonać badanie CPX, u 50/85 pacjentów (59%) nie stwierdzono żadnego pogorszenia wyjściowej wartości szczytowego VO_2 . Podobnie u 141 spośród 174 uczestników badania (81%), którzy otrzymywali sildenafil w okresie badania kontrolowanego za pomocą placebo stwierdzono, że klasa czynnościowa wg WHO pozostała niezmieniona lub poprawiła się po 1 roku.

Europejska Agencja ds. Leków wstrzymuje obowiązek przedkładania wyników badań dotyczących stosowania produktu Revatio u noworodków z nadciśnieniem płucnym (Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Sildenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w surowicy występują po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po zastosowaniu doustnym wynosi 41% (zakres 25-63%). W zakresie dawek 20-40 mg po podaniu doustnym, wartości AUC i C_{max} sildenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po zastosowaniu dawki 80 mg doustnie trzy razy na dobę poziomy leku w osoczu zwiększają się szybciej w porównaniu do modelu zmian proporcjonalnych do dawki. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym biodostępność po podaniu doustnym 80 mg sildenafilu trzy razy na dobę była średnio o 43% (90% CI: 27%-60%) większa w porównaniu do mniejszych dawek.

Stosowanie sildenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; średnie opóźnienie T_{max} sildenafilu wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} - 29%, jednak zakres wchłaniania nie zmieniał się istotnie (AUC zmniejszyło się o 11%).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji sildenafilu w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie produktu leczniczego do tkanek. Po zastosowaniu doustnym dawki 20 mg trzy razy na dobę, średnie maksymalne stężenie sildenafilu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 113 ng/ml. Sildenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%. Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń produktu leczniczego.

Biotransformacja

Sildenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby cytochromu P450, w tym przez jego izoenzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit sildenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do sildenafilu selektywność w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na 50% siły działania leku macierzystego. N-demetylo metabolit sildenafilu podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny. U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym stężenia N-demetylo metabolitu w osoczu wynoszą około 72% stężeń sildenafilu podawanego w dawce 20 mg trzy razy na dobę (co odpowiada 36% działania farmakologicznego sildenafilu). Wpływ tych danych na skuteczność produktu nie jest znany.

Wydalenie

Całkowity klirens sildenafilu wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania 3 - 5 godz. Sildenafil

zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, wydalany jest w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 80% dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu z moczem (około 13% dawki doustnej).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników (w wieku ≥ 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafile, co powodowało, że stężenie produktu i jego aktywnego N-demetylo metabolitu w osoczu było w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u ochotników w młodszym wieku (18 - 45 lat). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego syldenafile w osoczu zwiększyło się w przybliżeniu o 40%.

Niewydolność nerek

U ochotników z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) farmakokinetyka syldenafile po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie zmieniła się. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) klirens syldenafile zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i $C_{\max}$ syldenafile odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 200%) i $C_{\max}$ (o 79%) N-demetylo metabolitu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z wydolnymi nerkami.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B), klirens syldenafile ulegał zmniejszeniu, co powodowało wzrost AUC (o 85%) i $C_{\max}$ (o 47%) w porównaniu do tych wartości u osób w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Dodatkowo, wartości AUC i $C_{\max}$ dla d-metylo metabolitu były istotnie zwiększone o odpowiednio 154% i 87% u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafile u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Farmakokinetyka w różnych grupach pacjentów.

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym średnie stężenia w stanie stacjonarnym były o 20-50% wyższe w porównaniu do stężeń uzyskiwanych u zdrowych ochotników w zakresie dawek 20 – 80 mg trzy razy na dobę. Obserwowano także dwukrotnie wyższe stężenia minimalne w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Obydwa wyniki wskazują na niższy klirens i (lub) większą biodostępność po podaniu doustnym syldenafile u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w porównaniu z grupą zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież

Z analizy profilu farmakokinetycznego syldenafile u pacjentów uczestniczących w pediatrycznych badaniach klinicznych wynika, że masa ciała jest dobrym czynnikiem predykcyjnym ekspozycji na lek u dzieci. Wartości okresu półtrwania syldenafile w osoczu oszacowano na poziomie od 4,2 do 4,4 godziny w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej od 10 do 70 kg i nie odnotowano żadnych znaczących klinicznie różnic. Wartość parametru $C_{\max}$ po podaniu doustnym pojedynczej dawki syldenafile wynoszącej 20 mg oszacowano na poziomie 49, 104 i 165 ng/ml w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej odpowiednio 70, 20 i 10 kg. Oszacowano natomiast, że wartość parametru $C_{\max}$ po podaniu doustnym pojedynczej 10 mg dawki syldenafile wynosiła 24, 53 i 85 ng/ml w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej odpowiednio 70, 20 i 10 kg. Obliczono, że wartość parametru $T_{\max}$ wynosi w przybliżeniu 1 godzinę i jest niemal niezależna od masy ciała.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U noworodków szczurzych, którym podawano wewnątrzmacicznie i po urodzeniu 60 mg/kg syldenafile obserwowano zmniejszenie liczby młodych w miocie, obniżenie urodzeniowej masy ciała

w pierwszym dniu oraz zmniejszenie przeżywalności po czterech dniach ekspozycji około pięćdziesiąt razy większych od oczekiwanych u ludzi po zastosowaniu dawki 20 mg trzy razy na dobę. W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Nie obserwowano działań niepożądanych, podobnych do występujących w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Wodorofosforan wapnia (bezwodny)
Sól sodowa kroskarmelozy
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Dwutlenek tytanu (E171)
Laktoza jednowodna
Glicerolu trioctan

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres trwałości

Tabletka: 5 lat.

Przygotowana zawiesina doustna: wykazuje stabilność przez okres 28 dni przy przechowywaniu w lodówce, w temperaturze 2°C -8°C.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Tabletki: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w oryginalnym opakowaniu, chronić przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/aluminium zawierające 90 tabletek.
Opakowanie zawierające 90 tabletek w kartonowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Patrz punkt 4.2.

Doraźne przygotowanie zawiesiny doustnej z wykorzystaniem 20 mg tabletek powlekanych produktu

Zawiesina doustna, przygotowana przez farmaceutę według zamieszczonych poniżej instrukcji, wystarczy do przeprowadzenia 28-dniowego schematu leczenia (objętość dawki: 1 ml; dawka: 10 mg) lub 14-dniowego schematu leczenia (objętość dawki: 2 ml; dawka: 20 mg) u jednego pacjenta. Przygotowanie zawiesiny doustnej Revatio z 20 mg tabletek produktu Revatio wymaga zastosowania preparatów rozcieńczających Ora-Sweet i Ora-Plus.

Instrukcja przygotowania zawiesiny dla farmaceuty

1. Należy upewnić się, że preparaty Ora-Sweet i Ora-Plus zostały doprowadzone do temperatury pokojowej.
2. Należy odliczyć 62 (sześćdziesiąt dwie) tabletki produktu Revatio w dawce 20 mg.
3. Za pomocą tłuczka należy rozetrzeć w moździerzu odliczone 62 tabletki, jednorazowo po 2-10 tabletek, do uzyskania drobnego proszku.
4. Należy odmierzyć 30 ml preparatu Ora-Plus (mętny biały płyn) i odstawić preparat na pewien czas w celu uwolnienia wszelkich pęcherzyków powietrza.
5. Należy dodać część (zazwyczaj 15-20 ml) preparatu Ora-Plus przygotowanego zgodnie z etapem 4 do proszku znajdującego się w moździerzu i mieszać do uzyskania gęstej jednolitej pasty. W razie konieczności można dodać większą objętość preparatu Ora-Plus przygotowanego zgodnie z etapem 4.
6. Należy przenieść pastę do butelki z ciemnego szkła lub polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) (butelka o objętości ≥ 150 ml).
7. Należy opłukać moździerz i pistel, wykorzystując do tego celu pozostałości preparatu Ora-Plus przygotowanego zgodnie z etapem 4, a następnie przelać płukankę do butelki, aby zagwarantować przeniesienie całości pasty.
8. Należy odmierzyć 90 ml preparatu Ora-Sweet (przezroczysty różowy płyn) i odstawić go na pewien czas w celu uwolnienia wszelkich pęcherzyków powietrza.
9. Należy przelać około połowy objętości preparatu Ora-Sweet przygotowanego zgodnie z etapem 8 do butelki zawierającej produkt przygotowany jak opisano powyżej.
10. Należy zamknąć butelkę i wstrząsać nią energicznie przez co najmniej 30 sekund.
11. Należy przelać pozostałość preparatu Ora-Sweet przygotowanego zgodnie z etapem 8 do butelki i ponownie wstrząsać nią energicznie przez co najmniej trzydzieści sekund w celu uzyskania jednolitej zawiesiny doustnej.
12. Na butelce należy umieścić pomocniczą etykietę, zawierającą następujące ostrzeżenie: „Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, złym wchłanianiem glukozy-galaktozy lub niedoborem sukrazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu”. Na etykiecie pomocniczej powinna również znaleźć się następująca instrukcja: „Przed każdorazowym podaniem produktu należy wstrząsać energicznie przez co najmniej 10 sekund”. Na etykiecie leku należy umieścić imię i nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności i nazwę produktu.
13. Należy poinstruować osobę, która będzie podawać przygotowany produkt, aby wszelkie pozostałości zawiesiny po zakończeniu leczenia zostały odpowiednio usunięte, tj. należy w tym celu umieścić na butelce stosowną etykietę pomocniczą lub dodać komentarz na etykiecie zawierającej instrukcje z apteki.
14. Należy umieścić odpowiednią etykietę z datą ważności produktu zgodnie z informacją dotyczącą warunków przechowywania (patrz punkt 6.3).

Należy rozważyć możliwość wydania zawiesiny doustnej w strzykawkach doustnych z odpowiednią podziałką umożliwiającą odmierzenie wymaganych objętości zawiesiny doustnej. Jeżeli jest to możliwe, należy zaznaczyć lub podkreślić miejsce na podziałce strzykawki doustnej odpowiadające właściwej dawce (1 ml lub 2 ml) dla danego pacjenta.

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zawiesina doustna, przygotowana za pomocą preparatów Ora-Plus/Ora-Sweet, przechowywana w butelce z ciemnego szkła lub butelce HDPE w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C wykazuje stabilność przez okres 28 dni. Nie przeprowadzono dotychczas badań trwałości ani nie zweryfikowano stabilności produktu w przypadku zastosowania innych preparatów lub innych rodzajów butelek.

Preparaty rozcieńczające

Ora-Plus (mętny biały płyn) zawiera: wodę oczyszczoną, celulozę mikrokrystaliczną, sól sodową karboksymetylocelulozy, gumę ksantanową, karageninę, (zawierającą wapnia siarczan oraz sodu trifosforan), sodu fosforan, kwas cytrynowy, emulsję przeciwpieniącą i środki konserwujące w postaci metyloparabenu i potasu sorbinianu.

Ora-Sweet (przezroczysty różowy płyn) zawiera: wodę oczyszczoną, sacharozę, glicerynę, sorbitol, kwas cytrynowy i sodu fosforan, dodatki smakowe oraz środki konserwujące w postaci metyloparabenu i potasu sorbinianu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ Wielka Brytania.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/318/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia: 28 października 2005

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 28 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revatio 0,8 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 0,8 mg syldenafile (w postaci cytrynianu). Każda 20 ml fiolka zawiera 12,5 ml roztworu (10 mg syldenafile w postaci cytrynianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, (patrz punkt 6.1).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt Revatio w postaci roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony do leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, którym przepisano produkt Revatio podawany doustnie i którzy nie mogą tymczasowo stosować terapii doustnej, ale są stabilni pod względem klinicznym i hemodynamicznym.

Produkt Revatio w postaci doustnej jest przeznaczony do leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w terapii nadciśnienia płucnego. Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Revatio dojdzie do pogorszenia stanu klinicznego należy rozważyć zastosowanie innych metod.

Produkt Revatio w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać pacjentom, którzy przyjmowali już produkt Revatio doustnie, jako leczenie zastępujące postać doustną, w przypadku gdy są oni tymczasowo niezdolni do przyjmowania produktu Revatio doustnie.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka to 10 mg (odpowiada 12,5 ml) podawana trzy razy na dobę w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego - bolus (patrz punkt 6.6).

Dawka 10 mg produktu Revatio w postaci roztworu do wstrzykiwań zapewnia ekspozycję na syldenafile i jego N-demetylo metabolit oraz działania farmakologiczne równoważne podaniu 20 mg dawki doustnej.

Pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze

Na ogół, każda decyzja o dostosowaniu dawki powinna być podejmowana po dokładnym rozważeniu

stosunku korzyści do ryzyka. W przypadku stosowania syldenafile u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP3A4 takie jak erytromycyna lub sakwinawir, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 10 mg dwa razy na dobę. Zmniejszenie dawki do 10 mg raz na dobę zaleca się w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 o większej sile działania, jak np. klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon. W przypadku jednoczesnego stosowania syldenafile z induktorami CYP3A4 może być wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5). W celu uzyskania informacji dotyczących stosowania syldenafile z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania, (patrz punkt 4.3).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Skuteczność kliniczna mierzona za pomocą testu 6 -minutowego marszu może być mniejsza u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym ciężką (klirens kreatyniny < 30 ml/min) modyfikowanie dawki początkowej nie jest konieczne. W wypadku złej tolerancji produktu leczniczego należy rozważyć zmniejszenie dawki do 10 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B) nie ma potrzeby modyfikowania dawki początkowej. Zmniejszenie dawki do 10 mg dwa razy dziennie należy rozważyć wyłącznie w wypadku złej tolerancji produktu leczniczego, po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Stosowanie produktu Revatio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa C), (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, produkt Revatio, roztwór do wstrzykiwań, nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Przerwanie leczenia

Dostępne dane, jakkolwiek ograniczone, sugerują, że nagle przerwanie terapii produktem Revatio nie powoduje pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w stosunku do stanu sprzed rozpoczęcia terapii. W celu uniknięcia nagłego pogorszenia stanu klinicznego po odstawieniu produktu, dlatego należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Podczas odstawiania produktu wskazana jest intensywna kontrola.

Sposób podania

Produkt Revatio w postaci roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony do stosowania w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego - bolus.

Instrukcja dotyczącą stosowania, patrz punkt 6.6

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.6.

Jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenku azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 5.1).

Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania syldenafile nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafile u tych pacjentów jest przeciwwskazane:

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby,

Pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego,

Pacjenci ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Brak danych klinicznych dotyczących dożylnego podawania syldenafile u pacjentów, którzy są niestabilni pod względem klinicznym lub hemodynamicznym. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

Przed zastosowaniem syldenafile lekarz powinien dokładnie rozważyć czy ze względu na towarzyszące choroby łagodne lub umiarkowane rozszerzenie naczyń powodowane przez syldenafile nie wpłynie negatywnie na pacjenta. Dotyczy to na przykład pacjentów z niedociśnieniem, odwodnionych a także pacjentów ze znacznego stopnia zwężeniem drogi odpływu z lewej komory lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego (patrz punkt 4.4).

Skuteczność produktu Revatio u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa IV) nie została ustalona. Jeśli nastąpi pogorszenie obrazu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie leczenia właściwego w ciężkich postaciach choroby (np. epoprostenol) (patrz punkt 4.2).

Bilans korzyści i ryzyka stosowania syldenafile u pacjentów sklasyfikowanych wg WHO do I klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego nie został ustalony.

Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem syldenafile dotyczące innych form wtórnego nadciśnienia płucnego związanych z pierwotną (samoistną) chorobą tkanki łącznej lub wrodzoną wadą serca związaną z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania syldenafile w innych formach nadciśnienia płucnego.

Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki

Bezpieczeństwo stosowania syldenafile nie było badane u pacjentów z dziedzicznymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki, takimi jak barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (*Retinitis pigmentosa*) - u części z tych pacjentów występują genetyczne zaburzenia dotyczące fosfodiesteraz siatkówkowych. Z tego względu stosowanie produktu Revatio u tych pacjentów nie jest zalecane.

Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

W badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu na rynek, u mężczyzn stosujących go z powodu zaburzeń erekcji, opisywano poważne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowy, przemijające napady niedokrwienne, nadciśnienie i niedociśnienie. U większości, choć nie u wszystkich, z tych pacjentów czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych występowały przed zastosowaniem syldenafile. Wiele z tych powikłań występowało w czasie lub krótko po zakończeniu stosunku seksualnego, a kilka przypadków wystąpiło po przyjęciu syldenafile przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, czy powikłania te były związane bezpośrednio z wymienionymi czynnikami ryzyka.

Syldenafile należy ostrożnie stosować u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak duże wygięcie, włóknienie ciał jamistych czy choroba Peyroniego) oraz u pacjentów z ryzykiem

wystąpienia priapizmu (np. u pacjentów z anemią sierpowatą, szpiczakiem mnogim i białaczką).

Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropaty, NAION). Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie produktu Revatio i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Leki alfa-adrenolityczne

Syldenafil podawany pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne może u niektórych osób prowadzić do układowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5), dlatego zalecane jest zachowanie ostrożności. W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju niedociśnienia ortostatycznego należy ustabilizować hemodynamicznie pacjentów przyjmujących leki α -adrenolityczne zanim włączy się do leczenia syldenafile. Lekarz powinien poinformować pacjenta o sposobie postępowania w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Zaburzenia krzepnięcia

Badania dotyczące czynności płytek krwi wykazały, że syldenafil wzmacnia antyagregacyjne działanie nitroprusydku sodu w warunkach *in vitro*. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia czy czynną chorobą wrzodową. Syldenafil można zatem stosować u tych pacjentów jedynie po gruntownym rozważeniu stosunku ryzyka do ewentualnych korzyści związanych z leczeniem.

Antagoniści witaminy K

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku w przypadku rozpoczęcia leczenia syldenafilem u pacjentów stosujących antagonistów witaminy K, zwłaszcza u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej.

Zatorowość płucna w przebiegu zakrzepicy żylnej

Nie ma danych dotyczących stosowania syldenafile u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żylnej. Donoszono jednak o zagrażających życiu przypadkach obrzęku płuc po zastosowaniu leków rozszerzających naczynia (głównie prostacykliny) u tych pacjentów. W przypadku pojawienia się obrzęku płuc u pacjentów z nadciśnieniem płucnym przyjmujących syldenafil, należy rozważyć możliwość występowania zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żylnej.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jeżeli nie podano inaczej, badania interakcji z innymi lekami przeprowadzono z udziałem zdrowych dorosłych ochotników płci męskiej przyjmujących syldenafil doustnie. Wyniki te są znaczące dla innych populacji oraz dróg podania produktu leczniczego.

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil w postaci dożylniej

Przewidywania na podstawie modelu farmakokinetycznego sugerują, że interakcje lekowe z inhibitorami CYP3A4 powinny być mniejsze niż po doustnym podaniu syldenafile. Oczekuje się, że siła interakcji będzie mniejsza w przypadku syldenafile podawanego dożylnie, ponieważ interakcje z syldenafilem podawanym doustnie są, przynajmniej częściowo, spowodowane działaniem metabolizmu pierwszego przejścia po podaniu doustnym.

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil w postaci doustnej

Badania *in vitro*

Metabolizm syldenafile odbywa się głównie w układzie cytochromu P450 (CYP) izoform 3A4 (główna ścieżka) i 2C9 (ścieżka poboczna). Tak więc inhibitory wymienionych izoenzymów mogą zmniejszać klirens syldenafile, aktywatory tych izoenzymów zaś mogą go zwiększać. Zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2. i 4.3).

Badania *in vivo*

Badano jednoczesne podawanie syldenafile w postaci doustnej oraz epoprostenolu w postaci dożylniej (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo syldenafile podawanego jednocześnie z innymi produktami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (np. bozentan, iloprost). Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów zaleca się zachowanie ostrożności. Pomiędzy syldenafilem a bozentanem istnieje interakcja farmakokinetyczna (patrz poniżej informacja dotycząca wpływu induktorów CYP3A4 oraz wpływu syldenafile na inne produkty lecznicze).

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności syldenafile stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami PDE5 u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Analiza farmakokinetyczna populacji chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym objętych badaniami klinicznymi wykazała zmniejszenie się klirensu syldenafile i (lub) zwiększenie jego biodostępności po podaniu doustnym w przypadku jednoczesnego stosowania substratów CYP3A4 oraz kombinacji substratów CYP3A4 i β -adrenolityków. Były to jedyne istotne statystycznie zależności wpływu leków na farmakokinetykę syldenafile w postaci doustnej u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Ekspozycja na syldenafil u pacjentów przyjmujących jednocześnie substraty CYP3A4 i substraty CYP3A4 wraz z β -adrenolitykami była odpowiednio o 43% i 66% większa w porównaniu do pacjentów, którzy nie przyjmowali leków z tej grupy. Ekspozycja na syldenafil po podaniu doustnie dawki 80 mg trzy razy na dobę była pięciokrotnie większa w porównaniu do ekspozycji osiąganej przy zastosowaniu zalecanej doustnej dawki 20 mg trzy razy na dobę. Ten zakres stężeń obejmuje wzrost ekspozycji na syldenafil obserwowany w specjalnie zaprojektowanym badaniu dotyczącym interakcji z inhibitorami CYP3A4 (z wyjątkiem najsilniejszych inhibitorów CYP3A4 np. ketokonazolu, itrakonazolu, rytonawiru).

Induktory CYP3A4 wydają się mieć istotny wpływ na farmakokinetykę syldenafile w postaci doustnej u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, co zostało potwierdzone w badaniach *in vivo* z zastosowaniem induktora CYP3A4 bosentanu. Jednoczesne stosowanie przez zdrowych ochotników bosentanu (umiarkowanego induktora CYP3A4, CYP2C9 i prawdopodobnie również CYP2C19) w dawce 125 mg dwa razy na dobę oraz doustnie syldenafile w dawce 80 mg trzy razy na dobę (w stanie stacjonarnym) przez 6 dni prowadziło do zmniejszenia AUC syldenafile o 63%. Zalecana jest ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania tych leków.

Skuteczność syldenafile powinna być ściśle kontrolowana u pacjentów przyjmujących jednocześnie silne induktory CYP3A4 takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca i ryfampicyna.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę), z syldenafilem w postaci doustnej (100 mg dawka pojedyncza) skutkowało 4-krotnym (o 300%) wzrostem C_{max} syldenafile i 11-krotnym (o 1000%) wzrostem AUC w osoczu. Po 24 godzinach osoczowe stężenie syldenafile nadal wynosiło około 200 ng/ml w porównaniu do 5 ng/ml, gdy syldenafil podawany był jako jedyny lek. Dane te pozostają w zgodności z obserwowanym silnym wpływem rytonawiru na szeroki zakres substratów cytochromu P450. W oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych jednoczesne stosowanie syldenafile i rytonawiru jest przeciwwskazane u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV sakwinawiru, inhibitora CYP3A4, w stanie równowagi stężeń (1200 mg trzy razy na dobę) z syldenafilem w postaci doustnej (100 mg dawka pojedyncza) powodowało zwiększenie C_{max} syldenafile o 140%, AUC o 210%. Syldenafil nie wpływa na farmakokinetykę sakwinawiru. Zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2).

Po pojedynczej doustnej dawce syldenafile 100 mg podawanego z erytromycyną, specyficznym

inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) dochodziło do wzrostu układowej ekspozycji na syldenafil (AUC) o 182%. Zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników płci męskiej nie obserwowano wpływu podania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max} , T_{max} , stopień eliminacji, lub okres półtrwania syldenafilu w postaci doustnej i jego głównego krążącego metabolitu. Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Cymetydyna (800 mg), inhibitor cytochromu P450, niespecyficzny inhibitor CYP3A4 podawana z 50 mg syldenafilu w postaci doustnej zdrowym ochotnikom powodowała wzrost stężenia syldenafilu w osoczu o 56%. Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Należy się spodziewać, że inhibitory CYP3A4 o największej sile działania takie jak ketokonazol i itraconazol będą działać podobnie jak rytonawir (patrz punkt 4.3). Inhibitory CYP3A4 takie jak klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon powinny wywoływać efekt pośredni pomiędzy wywołanym przez rytonawir a tym wywołanym przez inhibitory takie jak sakwinawir lub erytromycyna - zakłada się siedmiokrotny wzrost ekspozycji. Dlatego zaleca się dostosowanie dawki, jeśli stosowane są inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Analiza farmakokinetyczna populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, przyjmujących syldenafil w postaci doustnej wykazała, że jednoczesne stosowanie β -adrenolityków z substratami CYP3A4 może powodować dodatkowy wzrost ekspozycji na syldenafil w porównaniu do substratów CYP3A4 stosowanych pojedynczo.

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelita i może powodować niewielki wzrost stężenia w osoczu syldenafilu podawanego w postaci doustnej. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, jednak nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu z sokiem grejpfrutowym.

Pojedyncza dawka leków przeciwdziałających wydzielaniu kwasu solnego (wodorotlenek magnezu/wodorotlenek glinu) nie wpływała na biodostępność syldenafilu podawanego w postaci doustnej.

Jednoczesne stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu 30 μ g i lewonorgestrelu 150 μ g) nie wpływało na farmakokinetykę syldenafilu podawanego w postaci doustnej.

Nicorandyl stanowi połączenie leku aktywującego kanał potasowy i azotanu. Ze względu na zawartość azotanu mogą wystąpić poważne interakcje z syldenafilem (patrz punkt 4.3).

Wpływ syldenafilu w postaci doustnej na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 cytochromu P450. ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Nie ma danych dotyczących interakcji pomiędzy syldenafilem i niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy takimi jak teofilina i dypirydamol.

Badania in vivo

Nie obserwowano istotnych interakcji jednocześnie stosowanych syldenafilu (50 mg doustnie) i tolbutamidu (250 mg) lub warfaryny (40 mg); oba te leki są metabolizowane przez CYP2C9.

Syldenafil w postaci doustnej nie wykazywał znaczącego wpływu na ekspozycję atorwastatyny (wzrost AUC o 11%) co sugeruje, że syldenafil nie ma istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4.

Nie obserwowano interakcji pomiędzy syldenafilem (100 mg dawka pojedyncza) i acenokumarolem.

Syldenafil (50 mg doustnie) nie powodował wydłużenia czasu krwawienia związanego z podawaniem kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

Sildenafil (50 mg doustnie) nie wzmacniał hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników przy średnich maksymalnych stężeniach alkoholu 80 mg/dl.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników sildenafil w postaci doustnej, w stanie równowagi stężeń (80 mg trzy razy na dobę) powodował zwiększenie AUC bosentanu o 50% (125 mg dwa razy na dobę). Zalecana jest ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania tych leków.

W badaniu dotyczącym interakcji, w którym sildenafil (100 mg) podawano doustnie z amlodypiną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodziło do dodatkowego obniżenia skurczowego ciśnienia w pozycji leżącej o 8 mmHg. Odpowiednio, obniżenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości te były podobne do obserwowanych przy podawaniu sildenafilu jako jedyne leku zdrowym ochotnikom.

W trzech specjalnych badaniach dotyczących interakcji lekowych α -adrenolityk doksazosyna (4 mg i 8 mg) i sildenafil w postaci doustnej (25 mg, 50 mg lub 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem stercza (BPH), których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną. U badanych pacjentów z tych populacji średnie dodatkowe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło odpowiednio 7/7mmHg, 9/5mmHg i 8/4mmHg, w pozycji stojącej zaś średnie obniżenie ciśnienia krwi wyniosło 6/6mmHg, 11/4mmHg i 4/5mmHg. Rzadko dochodziło do wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego, jeśli sildenafil i doksazosyna były podawane pacjentom, których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną. Należały do nich zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, nie dochodziło jednak do omdleń. Jednoczesne podawanie sildenafilu u pacjentów przyjmujących α -adrenolityki może prowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia u podatnych osób (patrz punkt 4.4).

Sildenafil (pojedyncza doustna dawka 100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę inhibitorów proteazy HIV, sakwinawiru, który jest inhibitorem oraz substratem CYP3A4.

W związku z obserwowanym wpływem na szlak tlenek azotu/cGMP (patrz punkt 5.1), sildenafil wzmacniał hipotensyjne działanie azotanów, dlatego jednoczesne stosowanie sildenafilu z substratami tlenku azotu i azotanami w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Sildenafil w postaci doustnej nie wykazywał wpływu na stężenia w osoczu doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu 30 μ g i lewonorgestrelu 150 μ g).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na brak danych dotyczących wpływu produktu Revatio na kobiety w ciąży, nie zaleca się jego stosowania u kobiet w wieku rozrodczym chyba, że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania sildenafilu u kobiet ciężarnych.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego negatywnego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój noworodków (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych produktu Revatio nie należy stosować u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Nie wiadomo czy sildenafil jest wydzielany do mleka. Nie należy stosować produktu Revatio u kobiet karmiących.

Płodność

Dane niekliniczne, oparte na konwencjonalnych badaniach dotyczących płodności, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi (patrz punkt 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Revatio wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na doniesienia o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia w badaniach klinicznych nad syldenafilem, pacjenci powinni sprawdzić swoją reakcję po przyjęciu produktu Revatio zanim przystąpią do prowadzenia pojazdu bądź obsługi maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące w związku z dożylnym stosowaniem produktu Revatio są podobne do tych, które obserwowano po doustnym podaniu produktu Revatio. Ze względu na ograniczone dane dotyczące dożylnego stosowania produktu Revatio oraz ponieważ modele farmakokinetyczne wskazują, że dawki doustne 20 mg oraz dawki dożylne 10 mg powodują podobne stężenie leku w osoczu, dane dotyczące bezpieczeństwa dożylnej postaci produktu Revatio opierają się na danych dotyczących doustnej postaci produktu Revatio.

Podawanie dożylne

Dawka 10 mg produktu Revatio w postaci roztworu do wstrzykiwań zapewnia całkowitą ekspozycję na wolny syldenafil i jego N-demetylo metabolit oraz ich łączne działanie farmakologiczne równoważne do podania 20 mg dawki doustnej.

Badanie A1481262 było jednośrodkowym badaniem z pojedynczą dawką, prowadzonym metodą otwartą, w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji oraz właściwości farmakokinetycznych pojedynczej dawki dożylnej syldenafilu (10 mg) podawanego w postaci bolusa pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. pulmonary arterial hypertension – PAH), u których nadciśnienie było uprzednio kontrolowane doustną dawką Revatio 20 mg trzy razy na dobę.

Łącznie do badania włączono 10 pacjentów z nadciśnieniem płucnym; wszyscy pacjenci ukończyli badanie. Średnie zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w czasie były niewielkie (< 10 mmHg) i powracały do stanu wyjściowego po 2 godzinach. Powyższe zmiany nie były związane z żadnymi objawami niedociśnienia. Średnie zmiany tętna były klinicznie nieistotne. U dwóch pacjentów wystąpiły łącznie 3 działania niepożądane (nagle zaczerwienienie twarzy, wzdęcia i uderzenia gorąca). Obserwowano jedno ciężkie działanie niepożądane u pacjenta z ciężką niedokrwinną kardiomiopatią, u którego wystąpiło migotanie komór oraz zgon po 6 dniach od podania badanego leku; oceniono, że nie miało to związku z podaniem badanego produktu leczniczego.

Podanie doustne

W głównym kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym stosowania produktu Revatio u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, 207 pacjentów otrzymywało doustnie produkt Revatio w dawkach od 20 mg do 80 mg trzy razy na dobę, 70 pacjentom podawano placebo. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni. 259 pacjentów, którzy ukończyli badanie główne wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu. Badano maksymalne dawki do 80 mg podawane 3 razy na dobę (czterokrotnie więcej od zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę) (N=149 pacjentów leczonych przez co najmniej rok, 101 z nich przyjmowało dawkę 80 mg trzy razy na dobę). Ogólna częstość przerywania leczenia u pacjentów stosujących syldenafil w zalecanej dawce dobowej 20 mg trzy razy na dobę była niska (2,9%) i taka sama, jak w przypadku placebo (2,9%).

W kontrolowanym placebo badaniu produkt Revatio, był stosowany doustnie jako uzupełnienie do epoprostenolu podawanego dożylnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, produkt Revatio (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę) i epoprostenol otrzymywało łącznie 134 pacjentów, a 131 pacjentów otrzymywało placebo i epoprostenol. Czas trwania terapii wynosił 16 tygodni. Ogólna częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosiła 5,2% wśród pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem wobec 10,7% wśród pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol. Nowo zgłoszone działania niepożądane, które występowały częściej w grupie leczonej

syldenafilem/epoprostenolem, obejmowały: krwiste podbiegnięcie oczu/zaczerwienienie oczu, niewyraźne widzenie, przekrwienie śluzówki nosa, nocne poty, ból kręgosłupa i suchość w ustach. U pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem znane zdarzenia niepożądane – ból głowy, zaczerwienienie skóry twarzy, ból w kończynie i obrzęk – stwierdzano z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol.

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach zdarzenia niepożądane były zwykle miernie lub umiarkowanie nasilone. Do najczęstszych działań niepożądanych, występujących częściej ($\geq 10\%$) po doustnym zastosowaniu produktu Revatio w porównaniu do placebo, należały: bóle głowy, nagłe zaczerwienienia skóry twarzy, niestrawność, biegunka, bóle kończyn.

Działania niepożądane, które wystąpiły u $> 1\%$ pacjentów leczonych produktem Revatio i były częstsze (różnica $> 1\%$) u pacjentów leczonych produktem Revatio w badaniu głównym lub połączonych wynikach dla Revatio obu badań kontrolowanych placebo u osób z tętniczym nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem doustnym dawek 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, są wymienione w poniższej tabeli według klasy i częstości występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) lub nieznane (niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstość występowania działań niepożądanych została przedstawiona w kolejności malejącego znaczenia.

Doniesienia z badań porejestacyjnych zostały przedstawione czcionką pochyłą.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie zatok niesklasyfikowane inaczej (ang. not otherwise specified - NOS)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	niedokrwistość niesklasyfikowana inaczej (NOS)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	zatrzymanie płynów
Zaburzenia psychiczne	
Często	bezsennaść, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	bóle głowy
Często	migrena niesklasyfikowana inaczej (NOS), drżenie, parestezje, uczucie palenia niesklasyfikowane inaczej (NOS), niedoczulica
Zaburzenia oka	
Często	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia niesklasyfikowane inaczej (NOS), niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oczu/czerwone oczy
Niezbyt często	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zawroty głowy

Częstość nieznana	<i>nagła utrata słuchu*</i>
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nagłe zaczerwienienie twarzy
Częstość nieznana	<i>niedociśnienie</i>
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zapalenie oskrzeli niesklasyfikowane inaczej (NOS), krwawienie z nosa, katar niesklasyfikowany inaczej (NOS), kaszel, przekrwienie śluzówki nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, niestrawność
Często	zapalenie żołądka niesklasyfikowane inaczej (NOS), zapalenie żołądka i jelit niesklasyfikowane inaczej (NOS), choroba refluksowa, żylaki odbytu, rozdęcie brzucha, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	łyseń, rumień, nocne poty
Częstość nieznana	<i>wysypka skórna</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle kończyn
Często	bóle mięśniowe, bóle pleców
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbędnie często	ginekomastia
Częstość nieznana	<i>priapizm, wydłużenie czasu erekcji</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	gorączka

Opis wybranych działań niepożądanych

*Nagle osłabienie słuchu lub jego całkowita utrata były zgłaszane w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach porejestracyjnych i klinicznych, w których stosowano inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym sildenafil.

Po wprowadzeniu produktu na rynek do zdarzeń/działań niepożądanych zgłaszanych z nieznaną częstością u pacjentów przyjmujących sildenafil w celu leczenia zaburzeń wzrodu u mężczyzn (ang. male erectile dysfunction, MED) należały:

Zaburzenia oka: nietętnicza przednia niedokrwienność nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia.

4.9. Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe doustne dawki leku dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały one jednak z większą częstością i były bardziej nasilone. Po zastosowaniu doustnie dawki 200 mg działania niepożądane (ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa i zmiany widzenia) występowały częściej.

W przypadku przedawkowania, w zależności od objawów, należy stosować standardowe leczenie podtrzymujące. Sylденаfil silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, zatem przypuszcza się, że zastosowanie dializy nie spowoduje przyspieszenia klirensu produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji.
Kod ATC: G04BE03

Mechanizm działania

Sylденаfil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Sylденаfil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania *in vitro* wykazały, że sylденаfil działa selektywnie na PDE5. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa 10-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę oka. Sylденаfil działa na PDE5 80-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE1 oraz ponad 700-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności syldenafil działa ponad 4000 razy bardziej selektywnie na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Sylденаfil powoduje niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego. Długotrwałe doustne podawanie 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę pacjentom z nadciśnieniem tętniczym spowodowało średnie obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego względem stanu wyjściowego odpowiednio o 9,4 mm Hg i 9,1 mm Hg. Podczas długotrwałego doustnego podawania 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym, obserwowany wpływ na zmiany systemowego ciśnienia tętniczego krwi był mniejszy (zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 2 mmHg). Po doustnym podawaniu zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę nie obserwowano obniżenia wartości ciśnienia skurczowego ani rozkurczowego.

Jednorazowe dawki syldenafilu do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG. Długotrwałe stosowanie 80 mg leku trzy razy na dobę u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym również nie powodowało istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu dotyczącym wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki 100 mg syldenafilu podawanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwinną serca (>70% zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej), średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe obniżyło się o odpowiednio 7% i 6% względem punktu wyjściowego. Średnie skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej obniżyło się 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, nie zaburzał również przepływu krwi przez zwężoną tętnicę.

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg produktu, za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsell'a 100, stwierdzono niewielkie, przemijające utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia produktu. Postuluje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania

kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia. W niewielkim (9 pacjentów) badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki, sildenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy okulistyczne (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność syldenafilu w postaci dożylniej u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. pulmonary arterial hypertension – PAH)

Dawka 10 mg produktu Revatio w postaci roztworu do wstrzykiwań zapewnia całkowitą ekspozycję na wolny sildenafil i jego N-demetylo metabolit oraz ich łączne działanie farmakologiczne równoważne do podania 20 mg dawki doustnej. Powyższe informacje oparte są wyłącznie na danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne). Następstwa niższej ekspozycji na aktywny N-demetylo metabolit, obserwowanej po wielokrotnym podawaniu dożylnym produktu Revatio, nie zostały udokumentowane. Nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu wykazanie porównywalnej skuteczności obu formułacji.

Badanie A1481262 było jednośrodkowym badaniem z pojedynczą dawką, prowadzonym metodą otwartą, w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji oraz właściwości farmakokinetycznych pojedynczej dawki dożylniej syldenafilu (10 mg) podawanego w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH), u których nadciśnienie było kontrolowane doustną dawką Revatio 20 mg trzy razy na dobę.

Łącznie do badania włączono 10 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym; wszyscy pacjenci ukończyli badanie. Ośmioro pacjentów przyjmowało bosentan, a jeden pacjent przyjmował treprostinil oprócz bosentanu i produktu Revatio. Po podaniu dawki rejestrowano ciśnienie tętnicze krwi i tętno w pozycji siedzącej i stojącej po 30, 60, 120, 180 i 360 minutach po podaniu produktu. Średnie zmiany w porównaniu ze stanem wyjściowym pod względem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej były największe po 1 godzinie, i wynosiły odpowiednio -9,1 mmHg (SD $\pm$ 12,5) oraz -3,0 (SD $\pm$ 4,9) mmHg. Średnie zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w czasie były niewielkie (< 10 mmHg) i powracały do stanu wyjściowego po 2 godzinach.

Skuteczność syldenafilu w postaci doustnej u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. pulmonary arterial hypertension - PAH)

Przeprowadzono pojedyncze, randomizowane, metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem 278 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, PAH, związanym z chorobą tkanki łącznej (ang. Connective Tissue Disease - CTD) i PAH po chirurgicznej korekcie wrodzonych wad serca. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do jednej z czterech grup badanych: placebo, syldenafilu 20 mg, 40 mg lub 80 mg podawanych trzy razy na dobę. 277 z 278 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę produktu. Badana populacja składała się z 68 (25%) mężczyzn i 209 (75%) kobiet w średnim wieku 49 lat (zakres: 18-81 lat) i wyjściowym wynikiem testu 6-minutowego marszu pomiędzy 100 a 450 m (średnio 344 m). U 175 pacjentów (63%) rozpoznano pierwotne nadciśnienie płucne, u 84 (30%) postać wtórną PAH w przebiegu choroby tkanki łącznej (CTD), a u 18 (7%) PAH po chirurgicznej korekcie wrodzonych wad serca. W punkcie wyjściowym, większość pacjentów należała do klasy czynnościowej II (107/277, 39%) i III (160/277, 58%), ze średnim wyjściowym wynikiem testu 6-minutowego marszu odpowiednio 378 metrów i 326 metrów; niektórzy należeli do klasy I (1/277, 0,4%) lub IV (9/277, 3%). W badaniu nie brali udziału pacjenci z frakcją wyrzutową <45% lub frakcją skracania lewej komory <0,2.

Sildenafil (lub placebo) dodano do terapii podstawowej, która składała się z leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, inhibitorów kanału wapniowego, leków moczopędnych lub tlenu. Stosowanie prostacykliny, analogów prostacykliny i antagonistów receptora endoteliny, jak również suplementacji argininy nie było dozwolone. Wykluczono pacjentów, którzy nie zareagowali uprzednio

na leczenie bosentanem.

Pierwotnym punktem końcowym badania skuteczności była zmiana względem punktu wyjściowego wyników 6-minutowego testu marszu w 12 tygodniu badania. Statystycznie istotne wydłużenie dystansu 6-minutowego marszu w porównaniu do placebo obserwowano we wszystkich trzech grupach, w których stosowano syldenafil. Skorygowane względem placebo wydłużenie dystansu pieszego wynosiło odpowiednio 45 metrów ($p < 0,0001$), 46 metrów ($p < 0,0001$) i 50 metrów ($p < 0,0001$) w grupach syldenafilu 20 mg, 40 mg i 80 mg. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, w których stosowano różne dawki syldenafilu.

Analiza przeprowadzona według klasy czynnościowej WHO wykazała statystycznie istotne wydłużenie dystansu 6-minutowego marszu w grupie przyjmującej dawkę 20 mg. W klasie II i klasie III zaobserwowano skorygowany wg placebo wzrost o odpowiednio 49 metrów ($p = 0,0007$) i 45 metrów ($p = 0,0031$).

Wydłużenie dystansu marszu było zauważalne po 4 tygodniach leczenia i wynik ten utrzymywał się w 8 i 12 tygodniu. Wyniki były jednolite w podgrupach podzielonych wg wyjściowych wyników dystansu marszu, etiologii (pierwotne nadciśnienie płucne oraz wtórne, związane z chorobami tkanki łącznej), grup czynnościowych według klasyfikacji WHO, płci, rasy, lokalizacji, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) i oporu w łożysku naczyń płucnych (PVRI).

Pacjenci przyjmujący wszystkie dawki syldenafilu osiągnęli statystycznie istotne obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary arterial pressure - mPAP) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Skorygowane placebo obniżenie ciśnienia wynosiło 2,7 mmHg ($p = 0,04$) po zastosowaniu syldenafilu w dawce 20 mg trzy razy na dobę. Nie obserwowano różnic skuteczności pomiędzy dawką 20 mg syldenafilu i jego większymi dawkami. Średnia zmiana oporu w łożysku naczyń płucnych (ang. pulmonary vascular resistance - PVR) wyniosła 122 dyny sec/cm^5 dla syldenafilu 20 mg podawanego trzy razy na dobę. Procent obniżenia PVR (11,2%) po 12 tygodniach stosowania syldenafilu w dawce 20 mg był proporcjonalnie większy od stopnia obniżenia oporu w krążeniu systemowym (ang. systemic vascular resistance - SVR) (7,2%). Wpływ syldenafilu na śmiertelność pacjentów nie jest znany.

Dane na temat przeżywalności długookresowej

Pacjenci zakwalifikowani do badania zasadniczego mogli uczestniczyć w długotrwałym, otwartym badaniu dodatkowym z zastosowaniem postaci doustnej. Łącznie 207 pacjentów było leczonych produktem Revatio w badaniu zasadniczym, a ich status długookresowego przeżycia oceniano przez co najmniej 3 lata. W tej populacji oszacowania Kaplana-Meiera przeżycia rocznego, 2- i 3-letniego wynosiły odpowiednio 96%, 91% i 82%. Przeżywalność roczna, 2- i 3-letnia wśród pacjentów w klasie czynnościowej II wg WHO przy rozpoczęciu badania wynosiła odpowiednio 99%, 91% i 84%, a wśród pacjentów w klasie czynnościowej III wg WHO przy rozpoczęciu badania wartości te wynosiły odpowiednio 94%, 90% i 81%.

Skuteczność syldenafilu w postaci doustnej u dorosłych pacjentów z PAH (dotyczy stosowania w skojarzeniu z epoprostenolem)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo z udziałem 267 pacjentów z PAH, u których uzyskano stabilizację ciśnienia dzięki dożylnemu podawaniu epoprostenolu. Do pacjentów z PAH należały osoby z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (212/267, 79%) i z PAH związanym z CTD (55/267, 21%). Większość pacjentów zakwalifikowano do II klasy czynnościowej wg WHO (68/267, 26%) lub do III klasy wg tej skali (175/267, 66%), mniejszą liczbę – do klasy I (3/267, 1%) lub IV (16/267, 6%), a w przypadku kilku pacjentów (5/267, 2%) klasa była nieznana. Pacjentów przydzielano losowo do grupy przyjmującej placebo i do grupy leczonej syldenafilem (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę) w skojarzeniu z dożylnie podawanym epoprostenolem.

Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności było porównanie wyjściowego dystansu sześciominutowego marszu z dystansem sześciominutowego marszu po 16 tygodniach. Stwierdzono istotne statystycznie korzyści ze stosowania syldenafilu w porównaniu do placebo pod względem tego

parametru. Zaobserwowano średnie wydłużenie dystansu sześciominutowego marszu o 26 metrów na korzyść syldenafilem (95% CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). W przypadku pacjentów, których wyjściowy dystans marszu wynosił ≥ 325 metrów, w wyniku leczenia uzyskano jego wydłużenie o 38,4 metra na korzyść syldenafilem. U pacjentów z wyjściowym dystansem marszu < 325 metrów w wyniku leczenia uzyskano jego wydłużenie o 2,3 metra na korzyść placebo. W przypadku pacjentów z pierwotnym PAH leczenie powodowało wydłużenie omawianego parametru o 31,1 metra w porównaniu do 7,7 metra u pacjentów z PAH związanym z CTD. Ze względu na niewielką liczebność próby, różnica między wynikami w tych randomizowanych podgrupach mogła być przypadkowa.

U pacjentów leczonych syldenafilem uzyskano istotne statystycznie obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W wyniku leczenia zaobserwowano średnie obniżenie omawianej wartości, skorygowane o występujące po podaniu placebo, o -3,9 mmHg na korzyść syldenafilem (95% CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Drugorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia pogorszenia klinicznego, który zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia będącego objawem pogorszenia klinicznego (zgon, przeszczep płuca, włączenie leczenia bozentanem lub pogorszenie stanu klinicznego wymagające wprowadzenia zmiany w terapii epoprostenolem). Leczenie syldenafilem znacząco opóźniło czas do wystąpienia klinicznych objawów pogorszenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w porównaniu z placebo ($p = 0,0074$). Zdarzenia będące objawami pogorszenia klinicznego wystąpiły u 23 uczestników badania w grupie otrzymującej placebo (17,6%) w porównaniu z 8 uczestnikami w grupie stosującej syldenafil (6,0%).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność syldenafilem po podaniu doustnym wynosi 41% (zakres 25%–63%). W badaniu A1481262, wartości C_{max} , CI oraz AUC (0–8) wynosiły odpowiednio 248 ng/ml, 30,3 l/h oraz 330 ng h/ml. Wartości C_{max} oraz AUC (0–8) dla N-demetylo metabolitu wynosiły odpowiednio 30,8 ng/ml oraz 147 ng h/ml.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji syldenafilem w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie produktu leczniczego do tkanek. Po zastosowaniu doustnym dawki 20 mg trzy razy na dobę, średnie maksymalne stężenie syldenafilem w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 113 ng/ml. Syldenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%. Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń produktu leczniczego.

Biotransformacja

Syldenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby cytochromu P450, w tym przez jego izoenzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit syldenafilem powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do syldenafilem selektywność w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na 50% siły działania leku macierzystego. N-demetylo metabolit syldenafilem podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny. U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym stężenia N-demetylo metabolitu w osoczu wynoszą około 72% stężeń syldenafilem podawanego doustnie w dawce 20 mg trzy razy na dobę (co odpowiada 36% działania farmakologicznego syldenafilem). Wpływ tych danych na skuteczność produktu nie jest znany. U zdrowych ochotników, stężenia osoczowe N-demetylo metabolitu po podaniu dożylnym były istotnie niższe niż po podaniu doustnym. W stanie nasycenia stężenia osoczowe N-demetylo metabolitu wynoszą odpowiednio około 16% i 61% po podaniu dożylnym i doustnym.

Wydalanie

Całkowity klirens syldenafilem wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania 3 - 5 godz. Syldenafil zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, wydalany jest w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 80% dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu z moczem (około 13% dawki doustnej).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów:

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników (w wieku ≥ 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafile, co powodowało, że stężenie produktu i jego aktywnego N-demetylo metabolitu w osoczu było w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u ochotników w młodszym wieku (18 - 45 lat). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego syldenafile w osoczu zwiększyło się w przybliżeniu o 40%.

Niewydolność nerek

U ochotników z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) farmakokinetyka syldenafile po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie zmieniła się. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) klirens syldenafile zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i $C_{\max}$ syldenafile odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 200%) i $C_{\max}$ (o 79%) N-demetylo metabolitu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z wydolnymi nerkami.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B), klirens syldenafile ulegał zmniejszeniu, co powodowało wzrost AUC (o 85%) i $C_{\max}$ (o 47%) w porównaniu do tych wartości u osób w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Dodatkowo, wartości AUC i $C_{\max}$ dla d-metylo metabolitu były istotnie zwiększone o odpowiednio 154% i 87% u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafile u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Farmakokinetyka w różnych grupach pacjentów.

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, średnie stężenia w stanie stacjonarnym były o 20-50% wyższe w porównaniu do stężeń uzyskiwanych u zdrowych ochotników w zakresie doustnych dawek 20 – 80 mg trzy razy na dobę. Obserwowano także dwukrotnie wyższe stężenia minimalne w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Obydwa wyniki wskazują na niższy klirens i (lub) większą biodostępność po podaniu doustnym syldenafile u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z grupą zdrowych ochotników.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U noworodków szczurzych, którym podawano wewnątrzmacicznie i po urodzeniu 60 mg/kg syldenafile obserwowano zmniejszenie liczby młodych w miocie, obniżenie urodzeniowej masy ciała w pierwszym dniu oraz zmniejszenie przeżywalności po czterech dniach ekspozycji około pięćdziesiąt razy większych od oczekiwanych u ludzi po zastosowaniu dawki 10 mg trzy razy na dobę. W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Nie obserwowano działań niepożądanych, podobnych do występujących w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi lub rozcieńczalnikami do podawania dożylnego, z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3. Okres trwałości

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera fiolkę o pojemności 20 ml z przezroczystego szkła typu I, z zatyczką chlorobutylową oraz aluminiowym kapslem.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy nie wymaga rozcieńczenia ani odtworzenia przed podaniem.

Jedna fiołka 20 ml zawiera 10 mg sydenafilu (w postaci cytrynianu). Zalecana dawka 10 mg wymaga podania 12,5 ml roztworu w postaci dożylnego bolusa.

Zgodność chemiczna i fizyczna została wykazana z następującymi rozcieńczalnikami:

5% roztwór glukozy

9 mg/ml (0.9%) roztworu chlorku sodu

Roztwór Ringera z mleczanami

5 % roztwór glukozy z 0,45 % roztworem chlorku sodu

5 % roztwór glukozy w roztworze Ringera z mleczanami

5 % roztwór glukozy w roztworze chlorku potasu 20 mEq

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z miejscowymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/318/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia: 28 października 2005

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 28 października 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revatio 10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rozpuszczeniu, każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg syldenafile (w postaci cytrynianu). Jedna butelka rozpuszczonej zawiesiny doustnej (112 ml) zawiera 1,12 g syldenafile (w postaci cytrynianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 250 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, (patrz punkt 6.1).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Dorośli

Leczenie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego, oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej.

Dzieci i młodzież

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wykazano skuteczność działania produktu pod względem poprawy wydolności wysiłkowej lub hemodynamiki płuc w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z wrodzoną wadą serca (patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w terapii nadciśnienia płucnego. Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Revatio dojdzie do pogorszenia stanu klinicznego należy rozważyć zastosowanie innych metod.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę. Lekarz powinien zalecić pacjentowi, który zapomni przyjąć dawkę produktu Revatio aby zrobił to jak najszybciej po czym kontynuował normalne dawkowanie. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 17lat)

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat, zalecana dawka u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg wynosi 10 mg (1 ml przygotowanej zawiesiny) trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg wynosi 20 mg (2 ml przygotowanej zawiesiny) trzy razy na dobę. Nie należy stosować większych dawek niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze

Na ogół, każda decyzja o dostosowaniu dawki powinna być podejmowana po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. W przypadku stosowania syldenafile u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP3A4 takie jak erytromycyna lub sakwinawir, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę. Zmniejszenie dawki do 20 mg raz na dobę zaleca się w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 o większej sile działania, jak np. klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon. W przypadku jednoczesnego stosowania syldenafile z induktorami CYP3A4 może być wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5). W celu uzyskania informacji dotyczących stosowania syldenafile z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania, (patrz punkt 4.3).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Skuteczność kliniczna mierzona za pomocą testu 6 -minutowego marszu może być mniejsza u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym ciężką (klirens kreatyniny < 30 ml/min) modyfikowanie dawki początkowej nie jest konieczne. W wypadku złej tolerancji produktu leczniczego należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B) nie ma potrzeby modyfikowania dawki początkowej. Zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy dziennie należy rozważyć wyłącznie w wypadku złej tolerancji produktu leczniczego, po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Stosowanie produktu Revatio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa C), (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revatio u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia. Brak dostępnych danych.

Przerwanie leczenia

Dostępne dane, jakkolwiek ograniczone, sugerują, że nagłe przerwanie terapii produktem Revatio nie powoduje pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w stosunku do stanu sprzed rozpoczęcia terapii. W celu uniknięcia nagłego pogorszenia stanu klinicznego po odstawieniu produktu, dlatego należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Podczas odstawiania produktu wskazana jest intensywna kontrola.

Sposób podania

Produkt Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Przygotowaną zawiesinę doustną (biała zawiesina doustna o smaku winogronowym) należy podawać co około 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Przed każdorazowym podaniem produktu, należy energicznie wstrząsnąć nim przez co najmniej 10 sekund.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed zastosowaniem, (patrz punkt 6.6).

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenku azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 5.1).

Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropaty, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania syldenafile nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafile u tych pacjentów jest przeciwwskazane:

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby,

Pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego,

Pacjenci ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność produktu Revatio u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa IV) nie została ustalona. Jeśli nastąpi pogorszenie obrazu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie leczenia właściwego w ciężkich postaciach choroby (np. epoprostenol) (patrz punkt 4.2). Bilans korzyści i ryzyka stosowania syldenafile u pacjentów z I klasą czynnościową wg WHO tętniczego nadciśnienia płucnego nie został ustalony.

Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem syldenafile dotyczące innych form wtórnego nadciśnienia płucnego związanych z pierwotną (samoistną) chorobą tkanki łącznej lub wrodzoną wadą serca związaną z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania syldenafile w innych formach nadciśnienia płucnego.

W długoterminowym rozszerzonym badaniu u dzieci i młodzieży zaobserwowano zwiększenie ilości zgonów u pacjentów otrzymujących większe dawki niż zalecane. Nie należy zatem stosować dawek większych niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (patrz również punkt 4.2 i 5.1).

Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki

Bezpieczeństwo stosowania syldenafile nie było badane u pacjentów z dziedzicznymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki, takimi jak barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (*retinitis pigmentosa*) - u części z tych pacjentów występują genetyczne zaburzenia dotyczące fosfodiesteraz siatkówkowych. Z tego względu stosowanie produktu Revatio u tych pacjentów nie jest zalecane.

Rozszerzenie naczyń

Przed zastosowaniem syldenafile lekarz powinien dokładnie rozważyć czy ze względu na towarzyszące choroby łagodne lub umiarkowane rozszerzenie naczyń powodowane przez syldenafile nie wpłynie negatywnie na pacjenta. Dotyczy to na przykład pacjentów z niedociśnieniem, odwodnionych a także pacjentów ze znacznym stopniem zwężenia drogi odpływu z lewej komory lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego (patrz punkt 4.4).

Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

W badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, u mężczyzn stosujących go z powodu zaburzeń erekcji, opisywano poważne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowy, przemijające napady niedokrwienne, nadciśnienie i

niedociśnienie. U większości, choć nie u wszystkich, z tych pacjentów czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych występowały przed zastosowaniem syldenafile. Wiele z tych powikłań występowało w czasie lub krótko po zakończeniu stosunku seksualnego, a kilka przypadków wystąpiło po przyjęciu syldenafile przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, czy powikłania te były związane bezpośrednio z wymienionymi czynnikami ryzyka.

Priapizm

Syldenafil należy ostrożnie stosować u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak duże wygięcie, włóknienie ciał jamistych czy choroba Peyroniego) oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia priapizmu (np. u pacjentów z anemią sierpowatą, szpiczakiem mnogim i białaczką).

Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION). Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie produktu Revatio i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Leki alfa-adrenolityczne

Syldenafil podawany pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne może u niektórych osób prowadzić do układowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5), dlatego zalecane jest zachowanie ostrożności. W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju niedociśnienia ortostatycznego należy ustabilizować hemodynamicznie pacjentów przyjmujących leki α -adrenolityczne zanim włączy się do leczenia syldenafile. Lekarz powinien poinformować pacjenta, o sposobie postępowania w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Zaburzenia krzepnięcia

Badania dotyczące czynności płytek krwi wykazały, że syldenafil wzmacnia antyagregacyjne działanie nitroprusydku sodu w warunkach *in vitro*. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia czy czynną chorobą wrzodową. Syldenafil można zatem stosować u tych pacjentów jedynie po gruntownym rozważeniu stosunku ryzyka do ewentualnych korzyści związanych z leczeniem.

Antagoniści witaminy K

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku w przypadku rozpoczęcia leczenia syldenafilem u pacjentów stosujących antagonistów witaminy K, zwłaszcza u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej.

Zatorowość płucna w przebiegu zakrzepicy żyłnej

Nie ma danych dotyczących stosowania syldenafile u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żyłnej. Donoszono jednak o zagrażających życiu przypadkach obrzęku płuc po zastosowaniu leków rozszerzających naczynia (głównie prostacykliny) u tych pacjentów. W przypadku pojawienia się obrzęku płuc u pacjentów z nadciśnieniem płucnym przyjmujących syldenafil, należy rozważyć możliwość występowania zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żyłnej.

Nietolerancja fruktozy

Proszek zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil

Badania *in vitro*

Metabolizm syldenafile odbywa się głównie w układzie cytochromu P450 (CYP) izoform 3A4

(główna ścieżka) i 2C9 (ścieżka poboczna). Tak więc inhibitory wymienionych izoenzymów mogą zmniejszać klirens sydenafilu, aktywatory tych izoenzymów zaś mogą go zwiększać. Zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2. i 4.3).

Badania *in vivo*

Badano jednoczesne podawanie sydenafilu w postaci doustnej oraz epoprostenolu w postaci dożylniej (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo sydenafilu podawanego jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (np. bozentan, iloprost). Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych zaleca się zachowanie ostrożności. Pomiedzy sydenafilem a bozentanem istnieje interakcja farmakokinetyczna (patrz poniżej informacja dotycząca wpływu induktorów CYP3A4 oraz wpływu sydenafilu na inne produkty lecznicze).

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności sydenafilu stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami PDE5 u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Analiza farmakokinetyczna populacji chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym objętych badaniami klinicznymi wykazała zmniejszenie się klirensu sydenafilu i (lub) zwiększenie jego biodostępności po podaniu doustnym w przypadku jednoczesnego stosowania substratów CYP3A4 oraz kombinacji substratów CYP3A4 i β -adrenolityków. Były to jedyne istotne statystycznie zależności wpływu leków na farmakokinetykę sydenafilu u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Ekspozycja na sydenafil u pacjentów przyjmujących jednocześnie substraty CYP3A4 i substraty CYP3A4 wraz z β -adrenolitykami była odpowiednio o 43% i 66% większa w porównaniu do pacjentów, którzy nie przyjmowali leków z tej grupy. Ekspozycja na sydenafil po podaniu dawki 80 mg trzy razy na dobę była pięciokrotnie większa w porównaniu do ekspozycji osiągananej przy zastosowaniu zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę. Ten zakres stężeń obejmuje wzrost ekspozycji na sydenafil obserwowany w specjalnie zaprojektowanym badaniu dotyczącym interakcji z inhibitorami CYP3A4 (z wyjątkiem najsilniejszych inhibitorów CYP3A4 np. ketokonazolu, itrakonazolu, rytonawiru).

Induktory CYP3A4 wydają się mieć istotny wpływ na farmakokinetykę sydenafilu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, co zostało potwierdzone w badaniach *in vivo* z zastosowaniem induktora CYP3A4 bosentanu.

Jednoczesne stosowanie przez zdrowych ochotników bosentanu (umiarkowanego induktora CYP3A4, CYP2C9 i prawdopodobnie również CYP2C19) w dawce 125 mg dwa razy na dobę oraz sydenafilu w dawce 80 mg trzy razy na dobę (w stanie stacjonarnym) przez 6 dni prowadziło do zmniejszenia AUC sydenafilu o 63%. Zalecana jest ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania tych leków.

Skuteczność sydenafilu powinna być ściśle kontrolowana u pacjentów przyjmujących jednocześnie silne induktory CYP3A4 takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca i ryfampicyna.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę), z sydenafilem (100 mg dawka pojedyncza) skutkowało 4-krotnym (o 300%) wzrostem C_{max} sydenafilu i 11-krotnym (o 1000%) wzrostem AUC w osoczu. Po 24 godzinach osoczowe stężenie sydenafilu nadal wynosiło około 200 ng/ml w porównaniu do 5 ng/ml, gdy sydenafil podawany był jako jedyny lek. Dane te pozostają w zgodności z obserwowanym silnym wpływem rytonawiru na szeroki zakres substratów cytochromu P450. W oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych jednoczesne stosowanie sydenafilu i rytonawiru jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV sakwinawiru, inhibitora CYP3A4, w stanie równowagi stężeń (1200 mg trzy razy na dobę) z sydenafilem (100 mg dawka pojedyncza)

powodowało zwiększenie $C_{\max}$ syldenafile o 140%, AUC o 210%. Syldenafil nie wpływa na farmakokinetykę sakwinawiru. Zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2).

Po pojedynczej dawce syldenafile 100 mg podawanego z erytromycyną, specyficznym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) dochodziło do wzrostu układowej ekspozycji na syldenafil (AUC) o 182%. Zalecenia dotyczące dawkowania patrz punkt 4.2. U zdrowych ochotników płci męskiej nie obserwowano wpływu podania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$, stopień eliminacji, lub okres półtrwania syldenafile i jego głównego krążącego metabolitu. Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Cymetydyna (800 mg), inhibitor cytochromu P450, niespecyficzny inhibitor CYP3A4 podawana z 50 mg syldenafile zdrowym ochotnikom powodowała wzrost stężenia syldenafile w osoczu o 56%. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Należy się spodziewać, że inhibitory CYP3A4 o największej sile działania takie jak ketokonazol i itrakonazol będą działać podobnie jak rytonawir (patrz punkt 4.3). Inhibitory CYP3A4 takie jak klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon powinny wywoływać efekt pośredni pomiędzy wywołanym przez rytonawir a tym wywołanym przez inhibitory, takie jak sakwinawir lub erytromycyna - zakłada się siedmiokrotny wzrost ekspozycji. Dlatego zaleca się dostosowanie dawki, jeśli stosowane są inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Analiza farmakokinetyczna populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym wykazała, że jednoczesne stosowanie β -adrenolityków z substratami CYP3A4 może powodować dodatkowy wzrost ekspozycji na syldenafil w porównaniu do substratów CYP3A4 stosowanych pojedynczo.

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelita i może powodować niewielki wzrost stężenia syldenafile w osoczu. Dostosowanie dawki nie jest wymagane, jednak nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafile z sokiem grejpfrutowym.

Pojedyncza dawka leków przeciwdziałających wydzielaniu kwasu solnego (wodorotlenek magnezu/wodorotlenek glinu) nie wpływała na biodostępność syldenafile.

Jednoczesne stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu 30 μ g i lewonorgestrelu 150 μ g) nie wpływało na farmakokinetykę syldenafile.

Nicorandyl stanowi połączenie leku aktywującego kanał potasowy i azotanu. Ze względu na zawartość azotanu mogą wystąpić poważne interakcje z syldenafilem (patrz punkt 4.3).

Wpływ syldenafile na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 cytochromu P450. ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Nie ma danych dotyczących interakcji pomiędzy syldenafilem i niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy, takimi jak teofilina i dypirydamol.

Badania in vivo

Nie obserwowano istotnych interakcji jednocześnie stosowanych syldenafile (50 mg) i tolbutamidu (250 mg) lub warfaryny (40 mg); oba te leki są metabolizowane przez CYP2C9.

Syldenafil nie wykazywał znaczącego wpływu na ekspozycję na atorwastatynę (wzrost AUC o 11%) co sugeruje, że syldenafil nie ma istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4.

Nie obserwowano interakcji pomiędzy syldenafilem (100 mg dawka pojedyncza) i acenokumarolem.

Syldenafil (50 mg) nie powodował wydłużenia czasu krwawienia związanego z podawaniem kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nie wzmacniał hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników przy średnich maksymalnych stężeniach alkoholu 80 mg/dl.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników sildenafil w stanie równowagi stężeń (80 mg trzy razy na dobę) powodował zwiększenie AUC bosentanu o 50% (125 mg dwa razy na dobę). Zalecana jest ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania tych leków.

W badaniu dotyczącym interakcji, w którym sildenafil (100 mg) podawano z amlodypiną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodziło do dodatkowego obniżenia skurczowego ciśnienia w pozycji leżącej o 8 mmHg. Odpowiednio obniżenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości te były podobne do obserwowanych przy podawaniu sildenafilu jako jedynego leku zdrowym ochotnikom.

W trzech specjalnych badaniach dotyczących interakcji lekowych α -adrenolityk doksazosyna (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem stercza (BPH), których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną. U badanych pacjentów z tych populacji średnie dodatkowe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło odpowiednio 7/7mmHg, 9/5mmHg i 8/4mmHg, w pozycji stojącej zaś średnie obniżenie ciśnienia krwi wyniosło 6/6mmHg, 11/4mmHg i 4/5mmHg. Rzadko dochodziło do wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego, jeśli sildenafil i doksazosyna były podawane pacjentom, których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną. Należały do nich zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, nie dochodziło jednak do omdleń. Jednoczesne podawanie sildenafilu u pacjentów przyjmujących α -adrenolityki może prowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia u podatnych osób (patrz punkt 4.4). Sildenafil (pojedyncza dawka 100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę inhibitorów proteazy HIV, sakwinawiru, który jest inhibitorem oraz substratem CYP3A4.

W związku z obserwowanym wpływem na szlak tlenek azotu/cGMP (patrz punkt 5.1), sildenafil wzmacniał hipotensyjne działanie azotanów, dlatego jednoczesne stosowanie sildenafilu z substratami tlenku azotu i azotanami w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Sildenafil nie wykazywał wpływu na stężenia w osoczu doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu 30 μ g i lewonorgestrelu 150 μ g).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet.

Ze względu na brak danych dotyczących wpływu produktu Revatio na kobiety w ciąży, nie zaleca się jego stosowania u kobiet w wieku rozrodczym chyba, że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania sildenafilu u kobiet ciężarnych.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego negatywnego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płod. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój noworodków (patrz punkt 5.3).

Ze względu na brak danych produktu Revatio nie należy stosować u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy sildenafil jest wydzielany do mleka. Nie należy stosować produktu Revatio u kobiet karmiących.

Płodność

Dane niekliniczne, oparte na konwencjonalnych badaniach dotyczących płodności, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi (patrz punkt 5.3)

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Revatio wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na doniesienia o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia w badaniach klinicznych nad syldenafilem, pacjenci powinni sprawdzić swoją reakcję po przyjęciu produktu Revatio zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów bądź obsługi maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym stosowania produktu Revatio u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, 207 pacjentów otrzymywało produkt Revatio w dawkach od 20 mg do 80 mg trzy razy na dobę, 70 pacjentom podawano placebo. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni. 259 pacjentów, którzy ukończyli badanie główne wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu. Badano maksymalne dawki do 80 mg podawane 3 razy na dobę (czterokrotnie więcej od zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę) (N=149 pacjentów leczonych przez co najmniej rok, 101 z nich przyjmowało dawkę 80 mg trzy razy na dobę). Ogólna częstość przerywania leczenia u pacjentów stosujących syldenafil w zalecanej dawce dobowej 20 mg trzy razy na dobę była niska (2,9%) i taka sama, jak w przypadku placebo (2,9%).

W kontrolowanym placebo badaniu produkt Revatio, był stosowany jako uzupełnienie do epoprostenolu podawanego dożylnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, produkt Revatio (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę) i epoprostenol otrzymywało łącznie 134 pacjentów, a 131 pacjentów otrzymywało placebo i epoprostenol. Czas trwania terapii wynosił 16 tygodni. Ogólna częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosiła 5,2% wśród pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem wobec 10,7% wśród pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol. Nowo zgłoszone działania niepożądane, które występowały częściej w grupie leczonej syldenafilem/epoprostenolem, obejmowały: krwiste podbiegnięcie oczu/zaczerwienienie oczu, niewyraźne widzenie, przekrwienie błon śluzowych nosa, nocne poty, ból kręgosłupa i suchość w ustach. U pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem znane zdarzenia niepożądane – ból głowy, zaczerwienienie skóry twarzy, ból w kończynie i obrzęk – stwierdzano z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol.

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach zdarzenia niepożądane były zwykle miernie lub umiarkowanie nasilone. Do najczęstszych działań niepożądanych, występujących częściej ($\geq 10\%$) po zastosowaniu produktu Revatio w porównaniu do placebo, należały: bóle głowy, nagłe zaczerwienienia skóry twarzy, niestrawność, biegunka, bóle kończyn.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u $> 1\%$ pacjentów leczonych produktem Revatio i były częstsze (różnica $> 1\%$) u pacjentów leczonych produktem Revatio w badaniu głównym lub połączonych wynikach dla Revatio obu badań kontrolowanych placebo u osób z tętniczym nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem dawek 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, są wymienione w poniższej tabeli według klasy i częstości występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) lub nieznane (niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstość występowania działań niepożądanych została przedstawiona w kolejności malejącego znaczenia.

Doniesienia z badań porejestacyjnych zostały przedstawione czcionką pochylą.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie zatok niesklasyfikowane inaczej (ang. not otherwise specified - NOS)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	niedokrwistość niesklasyfikowana inaczej (NOS)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	zatrzymanie płynów
Zaburzenia psychiczne	
Często	bezsennaść, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	bóle głowy
Często	migrena niesklasyfikowana inaczej (NOS), drżenie, parestezje, uczucie palenia niesklasyfikowane inaczej (NOS), niedoczulica
Zaburzenia oka	
Często	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia niesklasyfikowane inaczej (NOS), niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oczu/czerwone oczy
Niezbyt często	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zawroty głowy
Częstość nieznana	<i>nagła utrata słuchu*</i>
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nagłe zaczerwienienie twarzy
Częstość nieznana	<i>niedociśnienie</i>
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zapalenie oskrzeli niesklasyfikowane inaczej (NOS), krwawienie z nosa, katar niesklasyfikowany inaczej (NOS), kaszel, przekrwienie śluzówki nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, niestrawność
Często	zapalenie żołądka niesklasyfikowane inaczej (NOS), zapalenie żołądka i jelit niesklasyfikowane inaczej (NOS), choroba refluksowa, żylaki odbytu, rozdęcie brzucha, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Często	łyśnienie, rumień, nocne poty
Częstość nieznana	wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle kończyn
Często	bóle mięśniowe, bóle pleców
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	ginekomastia
Częstość nieznana	priapizm, wydłużenie czasu erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	gorączka

Opis wybranych działań niepożądanych

*Nagłe osłabienie słuchu lub jego całkowita utrata były zgłaszane w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach porejestracyjnych i klinicznych, w których stosowano inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym sylденаfil.

Po wprowadzeniu produktu na rynek do zdarzeń/działań niepożądanych zgłaszanych z nieznana częstością u pacjentów przyjmujących syldenafil w celu leczenia zaburzeń wzrodu u mężczyzn (ang. male erectile dysfunction, MED) należały:

Zaburzenia oka: nietętnicza przednia niedokrwienność neuropatii nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia.

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym placebo badaniu produktu Revatio z udziałem pacjentów w wieku od 1 roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym, łącznie 174 pacjentów otrzymywało trzy razy na dobę małą (10 mg u pacjentów o masie ciała > 20 kg; żaden pacjent o masie ciała ≤ 20 kg nie otrzymywał małej dawki produktu), średnią (10 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 8-20 kg; 20 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20-45 kg; 40 mg u pacjentów o masie ciała > 45 kg) lub dużą dawkę (20 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 8-20 kg; 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20-45 kg; 80 mg u pacjentów o masie ciała > 45 kg) produktu Revatio, natomiast 60 uczestników badania otrzymywało placebo.

Profil działań niepożądanych zaobserwowany w omawianym badaniu z udziałem populacji dzieci i młodzieży był ogólnie zgodny z profilem odnotowanym w przypadku pacjentów dorosłych ([patrz tabela powyżej](#)). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), które odnotowano w omawianym badaniu podczas stosowania produktu Revatio (dla wszystkich dawek łącznie) z częstością występowania ≥ 1% w porównaniu z placebo, były: wymioty (5,2%), kaszel, gorączka (każde zdarzenie: 1,7%), a także nudności, ból w dolnej części jamy brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, światłowstręt (każde zdarzenie: 1,1%). Zwiększona częstość erekcji wynikających z leczenia (sklasyfikowanych jako TRAE) oraz częstość występowania spontanicznych wzrodów wynosiła łącznie 9,0% u mężczyzn w połączonej grupie pacjentów stosujących syldenafil. Większość wymienionych powyżej działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

220 uczestników, którzy ukończyli 16-tygodniowe badanie kontrolowane za pomocą placebo, zostało włączonych do długoterminowego przedłużenia badania. Pacjenci, którzy stosowali leczenie substancją czynną kontynuowali ten sam schemat leczenia, natomiast pacjenci otrzymujący placebo przez okres 16 tygodni zostali randomizowani do grup stosujących syldenafil – odpowiednio – w małej, średniej lub dużej dawce.

Po upływie dwóch lat 184 pacjentów nadal uczestniczyło w przedłużeniu badania. W ciągu

pierwszych dwóch lat dawkowania syldenafilem łącznie u 4 spośród 229 pacjentów otrzymujących syldenafil stwierdzono wystąpienie ciężkiej reakcji niepożądaney: u 1 spośród 74 pacjentów w grupie stosującej średnią dawkę produktu oraz u 3 spośród 100 pacjentów w grupie stosującej dużą dawkę badanego produktu. Do tych 4 działań niepożądanych zaliczono: drgawki, nadwrażliwość, niedotlenienie i arytmie komorową.

Na podstawie danych uzyskanych do okresu osiągnięcia wartości mediany czasu leczenia pacjentów wynoszącej 2,2 roku (zakres: od 0 do 5,0 lat) wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: bóle głowy (13,2%), wzrost częstości wzwodów (9,0%), wymioty (6,8%), ból w jamie brzusznej (3,4%), kaszel i niestrawność (każde działanie: 2,6%).

4.9. Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki leku dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały one jednak z większą częstością i były bardziej nasilone. Po zastosowaniu dawki 200 mg działania niepożądane (bóle głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa i zmiany widzenia) występowały częściej.

W przypadku przedawkowania, w zależności od objawów, należy stosować standardowe leczenie podtrzymujące. Syldenafil silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, zatem przypuszcza się, że zastosowanie dializy nie spowoduje przyspieszenia klirensu produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji.
Kod ATC: G04BE03

Mechanizm działania

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Syldenafil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil działa selektywnie na PDE5. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa 10-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę oka. Syldenafil działa na PDE5 80-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE1 oraz ponad 700-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności syldenafil działa ponad 4000 razy bardziej selektywnie na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Syldenafil powoduje niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego.

Długotrwałe podawanie 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę pacjentom z nadciśnieniem tętniczym spowodowało średnie obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego względem stanu wyjściowego odpowiednio o 9,4 mm Hg i 9,1 mm Hg.

Podczas długotrwałego podawania 80 mg leku trzy razy na dobę pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym obserwowany wpływ na zmiany systemowego ciśnienia tętniczego krwi był mniejszy (zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 2 mmHg).

Po podawaniu zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę nie obserwowano obniżenia wartości ciśnienia skurczowego ani rozkurczowego. Jednorazowe dawki syldenafile do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG. Długotrwałe stosowanie 80 mg produktu trzy razy na dobę u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym również nie powodowało istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu dotyczącym wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki 100 mg syldenafile podawanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (>70% zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej), średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe obniżyło się o odpowiednio 7% i 6% względem punktu wyjściowego. Średnie skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej obniżyło się 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, nie zaburzał również przepływu krwi przez zwężoną tętnicę.

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg produktu, za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsell'a 100, stwierdzono niewielkie, przemijające utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia produktu. Postuluje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia. W niewielkim (9 pacjentów) badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki, syldenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy okulistyczne (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. pulmonary arterial hypertension - PAH)

Przeprowadzono pojedyncze, randomizowane, metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem 278 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, PAH, związanym z chorobą tkanki łącznej (ang. connective tissue disease - CTD) i PAH po chirurgicznej korekcie wrodzonych wad serca. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do jednej z czterech grup badanych: placebo, syldenafile 20 mg, 40 mg lub 80 mg podawanych trzy razy na dobę. 277 z 278 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę leku. Badana populacja składała się z 68 (25%) mężczyzn i 209 (75%) kobiet w średnim wieku 49 lat (zakres: 18-81 lat) i wyjściowym wynikiem testu 6 - minutowego marszu pomiędzy 100 a 450 m (średnio 344 m). U 175 pacjentów (63%) rozpoznano pierwotne nadciśnienie płucne, u 84 (30%) postać wtórną PAH w przebiegu choroby tkanki łącznej (CTD), a u 18 (7%) PAH po chirurgicznej korekcie wrodzonych wad serca. W punkcie wyjściowym, większość pacjentów należała do klasy czynnościowej II (107/277, 39%) i III (160/277, 58%), ze średnim wyjściowym wynikiem testu 6-minutowego marszu odpowiednio 378 metrów i 326 metrów; niektórzy należeli do klasy I (1/277, 0,4%) lub IV (9/277, 3%). W badaniu nie brali udziału pacjenci z frakcją wyrzutową <45% lub frakcją skracania lewej komory <0,2.

Syldenafil (lub placebo) dodano do terapii podstawowej, która składała się z leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, inhibitorów kanału wapniowego, leków moczopędnych lub tlenu. Stosowanie prostacykliny, analogów prostacykliny i antagonistów receptora endoteliny, jak również suplementacji argininy nie było dozwolone. Wykluczono pacjentów, którzy nie zareagowali uprzednio na leczenie bosentanem.

Pierwotnym punktem końcowym badania skuteczności była zmiana względem punktu wyjściowego wyników 6-minutowego testu marszu w 12 tygodniu badania. Statystycznie istotne wydłużenie dystansu 6-minutowego marszu w porównaniu do placebo obserwowano we wszystkich trzech

grupach, w których stosowano sildenafil. Skorygowane względem placebo wydłużenie dystansu pieszego wynosiło odpowiednio 45 metrów ($p < 0,0001$), 46 metrów ($p < 0,0001$) i 50 metrów ($p < 0,0001$) w grupach sildenafilu 20 mg, 40 mg i 80 mg. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, w których stosowano różne dawki sildenafilu.

Analiza przeprowadzona według klasy czynnościowej WHO wykazała statystycznie istotne wydłużenie dystansu 6-minutowego marszu w grupie przyjmującej dawkę 20 mg. W klasie II i klasie III zaobserwowano skorygowany wg placebo wzrost o odpowiednio 49 metrów ($p = 0,0007$) i 45 metrów ($p = 0,0031$).

Wydłużenie dystansu marszu było zauważalne po 4 tygodniach leczenia i wynik ten utrzymywał się w 8 i 12 tygodniu. Wyniki były jednolite w podgrupach podzielonych wg wyjściowych wyników dystansu marszu, etiologii (pierwotne nadciśnienie płucne oraz wtórne, związane z chorobami tkanki łącznej), grup czynnościowych według klasyfikacji WHO, płci, rasy, lokalizacji, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) i oporu w łożysku naczyń płucnych (PVR).

Pacjenci przyjmujący wszystkie dawki sildenafilu osiągnęli statystycznie istotne obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary arterial pressure - mPAP) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Skorygowane placebo obniżenie ciśnienia wynosiło - 2,7 mmHg ($p=0,04$) po zastosowaniu sildenafilu w dawce 20 mg trzy razy na dobę. Nie obserwowano różnic skuteczności pomiędzy dawką 20 mg sildenafilu i jego większymi dawkami. Średnia zmiana oporu w łożysku naczyń płucnych (ang. pulmonary vascular resistance - PVR) wyniosła 122 dyny sec/cm^5 dla sildenafilu 20 mg podawanego trzy razy na dobę. Procent obniżenia PVR (11,2%) po 12 tygodniach stosowania sildenafilu w dawce 20 mg był proporcjonalnie większy od stopnia obniżenia oporu w krążeniu systemowym (ang. systemic vascular resistance - SVR) (7,2%). Wpływ sildenafilu na śmiertelność pacjentów nie jest znany.

Dane na temat przeżywalności długookresowej

Pacjenci zakwalifikowani do badania zasadniczego mogli uczestniczyć w długotrwałym, otwartym badaniu dodatkowym. Łącznie 207 pacjentów było leczonych produktem Revatio w badaniu zasadniczym, a ich status długookresowego przeżycia oceniano przez co najmniej 3 lata. W tej populacji oszacowania Kaplana-Meiera przeżycia rocznego, 2- i 3-letniego wynosiły odpowiednio 96%, 91% i 82%. Przeżywalność roczna, 2- i 3-letnia wśród pacjentów w klasie czynnościowej II wg WHO przy rozpoczęciu badania wynosiła odpowiednio 99%, 91% i 84%, a wśród pacjentów w klasie czynnościowej III wg WHO przy rozpoczęciu badania wartości te wynosiły odpowiednio 94%, 90% i 81%.

Skuteczność u dorosłych pacjentów z PAH (dotyczy stosowania w skojarzeniu z epoprostenolem)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo z udziałem 267 pacjentów z PAH, u których uzyskano stabilizację ciśnienia dzięki dożylnemu podawaniu epoprostenolu. Do pacjentów z PAH należały osoby z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (212/267, 79%) i z PAH związanym z CTD (55/267, 21%). Większość pacjentów zakwalifikowano do II klasy czynnościowej wg WHO (68/267, 26%) lub do III klasy wg tej skali (175/267, 66%), mniejszą liczbę – do klasy I (3/267, 1%) lub IV (16/267, 6%), a w przypadku kilku pacjentów (5/267, 2%) klasa była nieznana. Pacjentów przydzielano losowo do grupy przyjmującej placebo i do grupy leczonej syldenafilem (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę) w skojarzeniu z dożylnie podawanym epoprostenolem.

Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności było porównanie wyjściowego dystansu sześciominutowego marszu z dystansem sześciominutowego marszu po 16 tygodniach. Stwierdzono istotne statystycznie korzyści ze stosowania sildenafilu w porównaniu do placebo pod względem tego parametru. Zaobserwowano średnie wydłużenie dystansu sześciominutowego marszu o 26 metrów na korzyść sildenafilu (95% CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). W przypadku pacjentów, których wyjściowy dystans marszu wynosił ≥ 325 metrów, w wyniku leczenia uzyskano jego wydłużenie o 38,4 metra na korzyść sildenafilu. U pacjentów z wyjściowym dystansem marszu < 325 metrów w wyniku leczenia uzyskano jego wydłużenie o 2,3 metra na korzyść placebo. W przypadku pacjentów z pierwotnym PAH leczenie powodowało wydłużenie omawianego parametru o 31,1 metra w porównaniu do 7,7

metra u pacjentów z PAH związanym z CTD. Ze względu na niewielką liczebność próby, różnica między wynikami w tych randomizowanych podgrupach mogła być przypadkowa.

U pacjentów leczonych syldenafilem uzyskano istotnie statystycznie obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W wyniku leczenia zaobserwowano średnie obniżenie omawianej wartości, skorygowane o występujące po podaniu placebo, o -3,9 mmHg na korzyść syldenafilu (95% CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Drugorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia pogorszenia klinicznego, który zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia będącego objawem pogorszenia klinicznego (zgon, przeszczep płuca, włączenie leczenia bozentanem lub pogorszenie stanu klinicznego wymagające wprowadzenia zmiany w terapii epoprostenolem). Leczenie syldenafilem znacząco opóźniło czas do wystąpienia klinicznych objawów pogorszenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w porównaniu z placebo ($p = 0,0074$). Zdarzenia będące objawami pogorszenia klinicznego wystąpiły u 23 uczestników badania w grupie otrzymującej placebo (17,6%) w porównaniu z 8 uczestnikami w grupie stosującej syldenafil (6,0%).

Dzieci i młodzież

Łącznie 234 pacjentów w wieku od 1 roku do 17 lat leczono w warunkach randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowego, kontrolowanego za pomocą placebo, prowadzonego w grupach równoległych badania mającego na celu ustalenie optymalnej dawki. U uczestników badania (38% chłopców i 62% dziewcząt) odnotowano masę ciała ≥ 8 kg oraz pierwotne nadciśnienie płucne (PPH) [33%], bądź tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) wtórne do wrodzonej wady serca [przeciek lewo-prawy 36%, leczenie operacyjne 30%]. 63 spośród 234 (27 %) pacjentów było w wieku < 7 lat (mała dawka syldenafilu = 2; średnia dawka = 17; duża dawka = 28; placebo = 16), a 171 spośród 234 (73%) pacjentów było w wieku 7 lat i starszych (mała dawka syldenafilu = 40; średnia dawka = 38; duża dawka = 49; placebo = 44). U większości uczestników podczas badania wyjściowego stwierdzono klasę czynnościową I (75/234, 32%) lub II (120/234, 51%) wg klasyfikacji WHO; u mniejszego odsetka pacjentów odnotowano klasę czynnościową III (35/234, 15%) lub IV (1/234, 0,4%); natomiast w przypadku kilku pacjentów (3/234, 1,3%) klasa czynnościowa wg WHO była nieznana.

U pacjentów uprzednio nie stosowano specyficznej terapii przeciwko PAH, jak również podawanie prostacykliny, analogów prostacykliny i antagonistów receptora endotelinowego było niedozwolone w omawianym badaniu, podobnie jak stosowanie argininy, azotanów, alfa-blokerów i silnych inhibitorów cytochromu CYP450 3A4.

Głównym celem badania była ocena skuteczności 16-tygodniowego, długotrwałego leczenia podawanym doustnie syldenafilem u dzieci i młodzieży w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej, mierzonej za pomocą sercowo-płucnej próby wysiłkowej (test CPX) u uczestników badania, którzy pod względem rozwojowym byli w stanie wykonać takie badanie ($n = 115$). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały monitorowanie hemodynamiczne, ocenę objawów, klasę czynnościową wg WHO, zmianę w schemacie leczenia podstawowego oraz pomiar jakości życia.

Uczestników przydzielono do jednej z trzech grup leczonych za pomocą syldenafilu, stosujących odpowiednio: małą (10 mg), średnią (10-40 mg) lub dużą dawkę (20-80 mg) produktu Revatio, w schemacie trzy razy na dobę, bądź placebo. Rzeczywiste dawki podawane w danej grupie były zależne od masy ciała poszczególnych pacjentów (patrz: punkt 4.8). Odsetek pacjentów otrzymujących produkty wspomagające w momencie rozpoczęcia leczenia (leki przeciwzakrzepowe, digoksynę, blokery kanału wapniowego, leki moczopędne i/lub tlen) był podobny w połączonej grupie pacjentów stosujących syldenafil (47,7%) i w grupie otrzymującej placebo (41,7%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była skorygowana względem placebo procentowa zmiana szczytowego pochłaniania tlenu (VO_2), odnotowana pomiędzy wartością wyjściową a tygodniem 16 za pomocą testu CPX w połączonej grupie pacjentów stosujących różne dawki produktu (Tabela 2). Łącznie 106 spośród 234 (45%) uczestników badania kwalifikowało się do przeprowadzenia testu CPX; grupa ta obejmowała dzieci w wieku ≥ 7 lat, które pod względem rozwojowym były w stanie wykonać ten test. Dzieci w wieku < 7 lat (wszystkie dawki syldenafilu = 47; placebo = 16)

kwifikowały się wyłącznie do oceny drugorzędowych punktów końcowych. Średnie wyjściowe wartości szczytowej objętości zużytego tlenu (VO_2) były porównywalne w grupach leczonych syldenafilem (od 17,37 do 18,03 ml/kg/min) i nieco wyższe w grupie stosującej placebo (20,02 ml/kg/min). Wyniki głównej analizy (połączona grupa pacjentów przyjmujących substancję czynną w porównaniu z grupą stosującą placebo) nie były znaczące statystycznie ($p = 0,056$) (patrz: Tabela 2). Szacunkowa różnica pomiędzy średnią dawką syldenafilu i placebo wynosiła 11,33% (95% CI: od 1,72 do 20,94) (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Skorygowana względem placebo % zmiana wyjściowej wartości szczytowego VO_2 wg podziału na grupy stosujące substancję czynną

Grupa leczona	Szacunkowa różnica	95% przedział ufności (CI)
Mała dawka (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Średnia dawka (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Duża dawka (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Połączona grupa wszystkich dawek (n=77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19; 15,60

n=29 dla grupy stosującej placebo

Oszacowania na podstawie modelu ANCOVA skorygowane względem zmiennych towarzyszących: wyjściowej wartości szczytowego VO_2 , etiologii i masy ciała.

W zakresie wskaźnika naczyniowego oporu płucnego (PVRI) i średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) odnotowano poprawę zależną od dawki. W grupach stosujących odpowiednio średnią i wysoką dawkę syldenafilu stwierdzono redukcję PVRI w porównaniu z placebo wynoszącą – odpowiednio – 18% (95% CI: od 2% do 32%) i 27% (95% CI: od 14% do 39%); natomiast w grupie stosującej niską dawkę badanego produktu nie wykazano znaczącej różnicy w porównaniu z placebo (różnica rzędu 2%). W grupach stosujących syldenafil w średniej i wysokiej dawce odnotowano zmiany wyjściowej wartości mPAP w porównaniu z placebo wynoszące odpowiednio -3,5 mmHg (95% CI: -8,9; 1,9) i -7,3 mmHg (95% CI: -12,4; -2,1); natomiast w grupie stosującej małą dawkę badanego produktu zaobserwowano niewielką różnicę w porównaniu z placebo (różnica wynosząca 1,6 mmHg). We wszystkich trzech grupach stosujących syldenafil odnotowano poprawę w zakresie wskaźnika sercowego (CI) w porównaniu z placebo, wynoszącą – odpowiednio – 10%, 4% i 15% dla grupy otrzymującej małą, średnią i dużą dawkę produktu.

Jedynie u uczestników badania stosujących dużą dawkę syldenafilu wykazano znaczącą poprawę w zakresie klasy czynnościowej w porównaniu z placebo. Iloraz szans dla grup leczonych syldenafilem w małej, średniej i dużej dawce, w porównaniu z placebo, wynosił odpowiednio 0,6 (95% CI: 0,18; 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75; 6,69) oraz 4,52 (95% CI: 1,56; 13,10).

Dane uzyskane w długoterminowym przedłużeniu badania

Pacjenci włączeni do badania kontrolowanego za pomocą placebo kwalifikowali się do udziału w długoterminowym, randomizowanym przedłużeniu badania ze wstępną fazą prowadzoną metodą ślepej próby, po której następował okres podawania syldenafilu w warunkach otwartej próby w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę produktu (takie same definicje jak w powyżej omawianym badaniu). Dozwolone były modyfikacje dawek.

Wskaźnik przeżycia po 3 latach, u pacjentów z masą ciała > 20 kg w badaniu wyjściowym oszacowano metodą Kaplana-Meiera na poziomie – odpowiednio – 92%, 90% i 84% w przypadku pacjentów w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę badanego produktu; u pacjentów z masą ciała ≤ 20 kg w badaniu wyjściowym wskaźnik przeżycia wynosił odpowiednio 93% i 94% w przypadku pacjentów w grupach stosujących średnią i dużą dawkę badanego produktu. Na podstawie danych odciętych po > 7 latach od rozpoczęcia badania odnotowano 35 przypadków zgonu w trakcie leczenia lub w okresie obserwacji mającej na celu ocenę czasu przeżycia. Częstość występowania

zgonów w grupach stosujących dużą, średnią i małą dawkę badanego produktu wynosiła odpowiednio: 20% (20 na 100 pacjentów), 14% (10 na 74 pacjentów) oraz 9% (5 na 55 pacjentów). Pomimo, iż żaden z przypadków zgonu nie został oceniony przez badaczy jako związany z leczeniem, Komisja ds. Monitorowania Danych zaleciła, aby dawkowanie stosowane w grupach otrzymujących duże dawki zostało zmniejszone. Nie należy stosować dawek większych niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Wartość szczytowego VO_2 oceniono po okresie 1 roku od rozpoczęcia badania kontrolowanego za pomocą placebo. Spośród pacjentów leczonych produktem Revatio, którzy pod względem rozwojowym byli w stanie wykonać badanie CPX, u 50/85 pacjentów (59%) nie stwierdzono żadnego pogorszenia wyjściowej wartości szczytowego VO_2 . Podobnie u 141 spośród 174 uczestników badania (81%), którzy otrzymywali syldenafil w okresie badania kontrolowanego za pomocą placebo stwierdzono, że klasa czynnościowa wg WHO pozostała niezmieniona lub poprawiła się po 1 roku.

Europejska Agencja ds. Leków wstrzymuje obowiązek przedkładania wyników badań dotyczących stosowania produktu Revatio u noworodków z nadciśnieniem płucnym (Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Syldenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w surowicy występują po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po zastosowaniu doustnym wynosi 41% (zakres 25-63%). W zakresie dawek 20-40 mg po podaniu doustnym, wartości AUC i $C_{\max}$ syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po zastosowaniu dawki 80 mg doustnie trzy razy na dobę poziomy leku w osoczu zwiększają się szybciej w porównaniu do modelu zmian proporcjonalnych do dawki. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym biodostępność po podaniu doustnym 80 mg syldenafilu trzy razy na dobę była średnio o 43% (90% CI: 27%-60%) większa w porównaniu do mniejszych dawek.

Stosowanie syldenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; średnie opóźnienie $T_{\max}$ syldenafilu wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie $C_{\max}$ - 29%, jednak zakres wchłaniania nie zmieniał się istotnie (AUC zmniejszyło się o 11%).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji syldenafilu w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie produktu leczniczego do tkanek. Po zastosowaniu doustnym dawki 20 mg trzy razy na dobę, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 113 ng/ml. Syldenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%. Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń produktu.

Biotransformacja

Syldenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby cytochromu P450, w tym przez jego izoenzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit syldenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do syldenafilu selektywność w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na 50% siły działania leku macierzystego. N-demetylo metabolit syldenafilu podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny. U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym stężenia N-demetylo metabolitu w osoczu wynoszą około 72% stężeń syldenafilu podawanego w dawce 20 mg trzy razy na dobę (co odpowiada 36% działania farmakologicznego syldenafilu). Wpływ tych danych na skuteczność produktu nie jest znany.

Wydalenie

Całkowity klirens syldenafilu wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania 3 - 5 godz. Syldenafil zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, wydalany jest w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 80% dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu z moczem (około 13% dawki doustnej).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników (w wieku ≥ 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafile, co powodowało, że stężenie produktu i jego aktywnego N-demetylo metabolitu w osoczu było w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u ochotników w młodszym wieku (18 - 45 lat). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego syldenafile w osoczu zwiększyło się w przybliżeniu o 40%.

Niewydolność nerek

U ochotników z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) farmakokinetyka syldenafile po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie zmieniła się. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) klirens syldenafile zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i $C_{\max}$ syldenafile odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 200%) i $C_{\max}$ (o 79%) N-demetylo metabolitu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z wydolnymi nerkami.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B), klirens syldenafile ulegał zmniejszeniu, co powodowało wzrost AUC (o 85%) i $C_{\max}$ (o 47%) w porównaniu do tych wartości u osób w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Dodatkowo, wartości AUC i $C_{\max}$ dla d-metylo metabolitu były istotnie zwiększone o odpowiednio 154% i 87% u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafile u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Farmakokinetyka w różnych grupach pacjentów

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym średnie stężenia w stanie stacjonarnym były o 20-50% wyższe w porównaniu do stężeń uzyskiwanych u zdrowych ochotników w zakresie dawek 20 – 80 mg trzy razy na dobę. Obserwowano także dwukrotnie wyższe stężenia minimalne w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Obydwa wyniki wskazują na niższy klirens i (lub) większą biodostępność po podaniu doustnym syldenafile u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w porównaniu z grupą zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież

Z analizy profilu farmakokinetycznego syldenafile u pacjentów uczestniczących w pediatrycznych badaniach klinicznych wynika, że masa ciała jest dobrym czynnikiem predykcyjnym ekspozycji na lek u dzieci. Wartości okresu półtrwania syldenafile w osoczu oszacowano na poziomie od 4,2 do 4,4 godziny w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej od 10 do 70 kg i nie odnotowano żadnych znaczących klinicznie różnic. Wartość parametru $C_{\max}$ po podaniu doustnym pojedynczej dawki syldenafile wynoszącej 20 mg oszacowano na poziomie 49, 104 i 165 ng/ml w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej odpowiednio 70, 20 i 10 kg. Oszacowano natomiast, że wartość parametru $C_{\max}$ po podaniu doustnym pojedynczej 10 mg dawki syldenafile wynosiła 24, 53 i 85 ng/ml w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej odpowiednio 70, 20 i 10 kg. Obliczono, że wartość parametru $T_{\max}$ wynosi w przybliżeniu 1 godzinę i jest niemal niezależna od masy ciała.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U noworodków szczurzych, którym podawano wewnątrzmacicznie i po urodzeniu 60 mg/kg syldenafile obserwowano zmniejszenie liczby młodych w miocie, obniżenie urodzeniowej masy ciała w pierwszym dniu oraz zmniejszenie przeżywalności po czterech dniach ekspozycji około pięćdziesiąt razy większych od oczekiwanych u ludzi po zastosowaniu dawki 20 mg trzy razy na dobę. W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia

przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Nie obserwowano działań niepożądanych, podobnych do występujących w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol
Kwas cytrynowy bezwodny
Sukraloza
Sodu cytrynian
Guma ksantanowa
Maltodekstryna
Koncentrat soku winogronowego
Guma arabska
Koncentrat soku ananasowego
Kwas cytrynowy
Naturalny aromat
Tytanu dwutlenek (E171)
Benzoensan sodowy (E211)
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres trwałości

2 lata.

Po rozpuszczeniu, zawiesina doustna jest stabilna przez 30 dni.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Zawiesina doustna

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna 125 ml butelka z ciemnego szkła (z polipropylenową nakrętką) zawiera 32, 27 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Po rozpuszczeniu butelka zawiera 112 ml zawiesiny doustnej, z czego 90 ml przeznaczone jest do dawkowania i podawania.

Wielkość opakowania: 1 butelka

Każde opakowanie zawiera również polipropylenową miarkę (wyskalowaną do odmierzania 30 ml), polipropylenową strzykawkę doustną (3 ml), tłok HDPE oraz łącznik butelki z LDPE.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

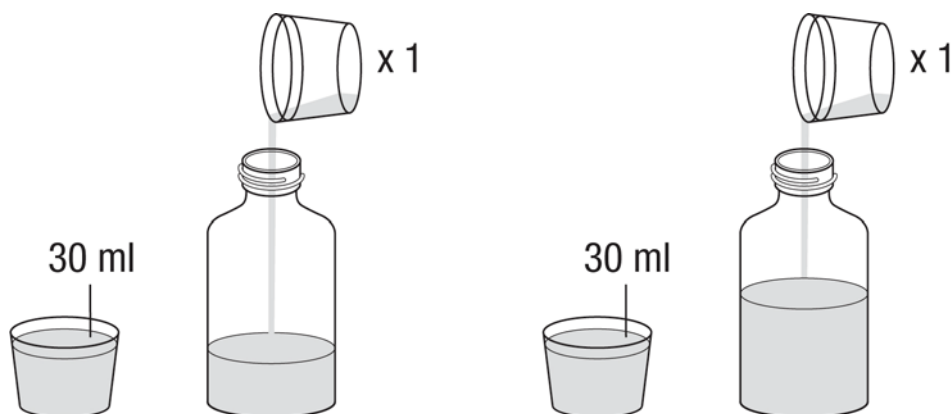
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zaleca się żeby farmaceuta przygotował zawiesinę doustną przed wydaniem leku pacjentowi.

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego

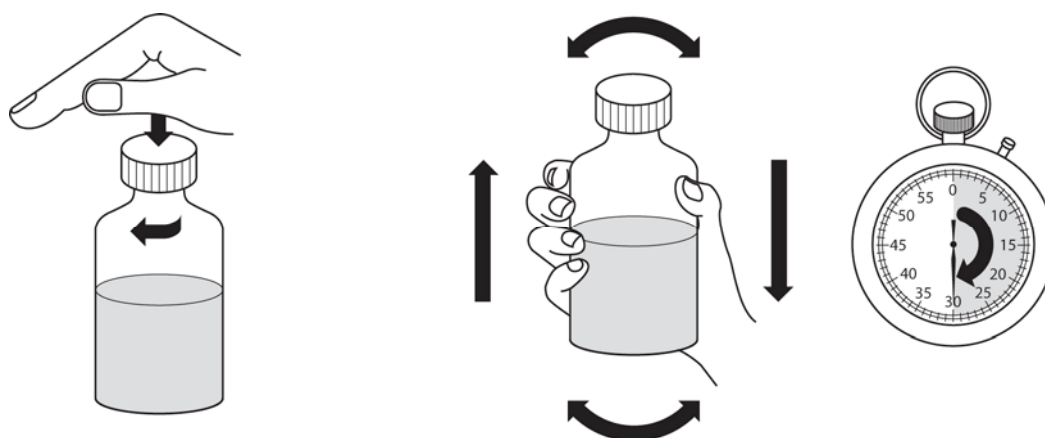
Uwaga: W celu odtworzenia zawiesiny z zawartości butelki należy zużyć 90 ml (3 x 30 ml) wody niezależnie od przyjmowanej dawki

1. Postukać w butelkę tak aby proszek zsunął się na jej dno.
2. Odkręcić nakrętkę butelki.
3. Napełniając miarkę (dołączoną do opakowania), odmierzyć 30 ml wody do zaznaczonej linii, a następnie wlać wodę do butelki. Używając miarki, ponownie odmierzyć kolejne 30 ml wody i wlać ją do butelki (rysunek 1).



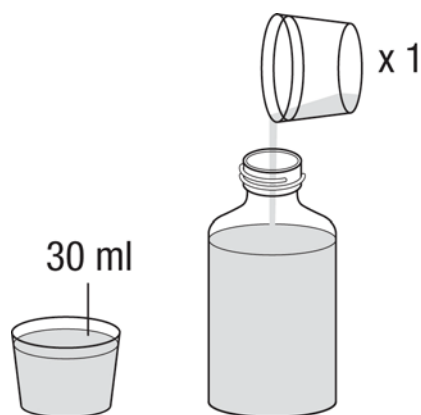
rysunek 1

4. Zakręcić nakrętkę i energicznie wstrząsnąć butelką przez minimum 30 sekund (rysunek 2).



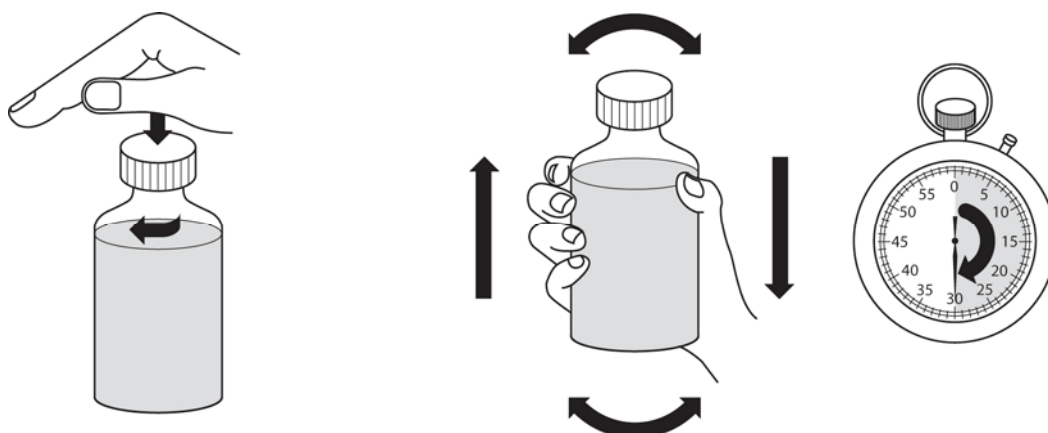
rysunek 2

5. Odkręcić nakrętkę butelki.
6. Używając miarki, odmierzyć kolejne 30 ml wody i dodać do butelki. Należy zawsze zużyć całkowitą ilość 90 ml (3 x 30 ml) wody niezależnie od przyjmowanej dawki (rysunek 3).



rysunek 3

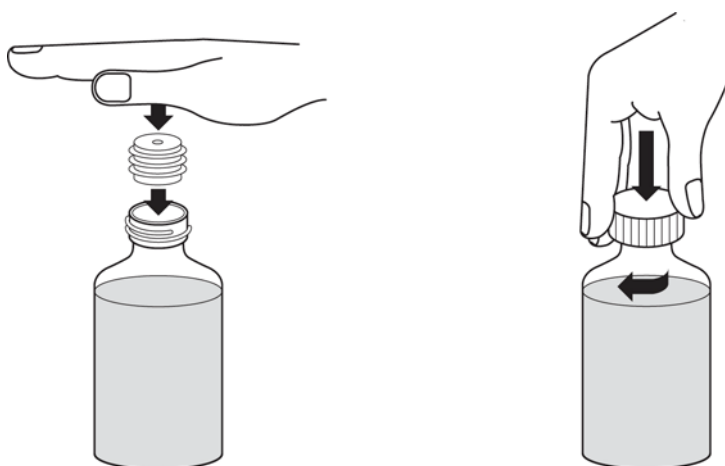
7. Zakręcić nakrętkę i energicznie wstrząsnąć butelką przez minimum 30 sekund (rysunek 4).



rysunek 4

8. Odkręcić nakrętkę butelki.

9. Wcisnąć łącznik butelki do jej szyjki (tak jak przedstawiono to poniżej na rysunku 5). Dołączony łącznik służy do napełnienia strzykawki doustnej produktem leczniczym znajdującym się w butelce. Następnie zakręcić nakrętkę na butelce.

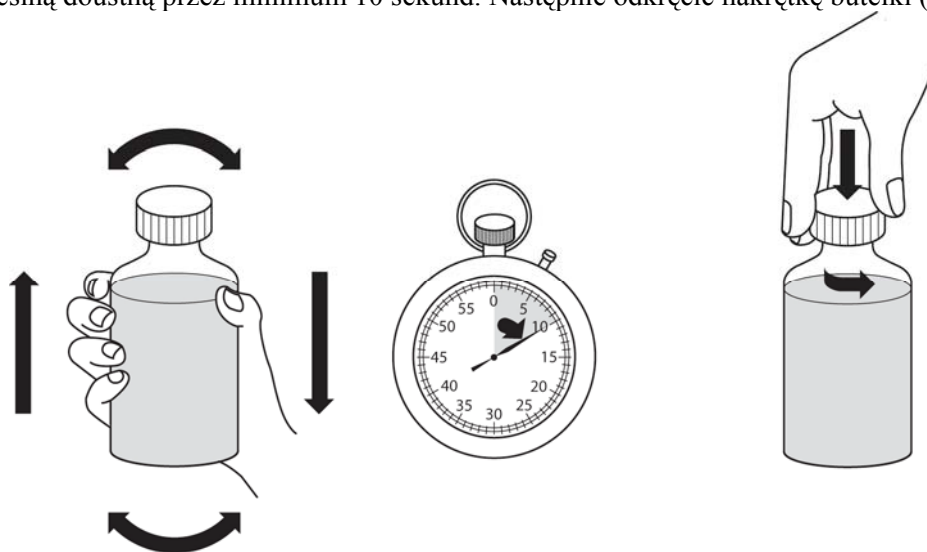


rysunek 5

10. Po rozpuszczeniu proszku otrzymuje się białą zawiesinę doustną o smaku winogronowym. Na etykiecie butelki należy zapisać datę ważności przygotowanej zawiesiny doustnej (data ważności przygotowanej zawiesiny doustnej wynosi 30 dni od daty rozpuszczenia). Po tym terminie, wszelkie niewykorzystane resztki zawiesiny doustnej należy usunąć lub zwrócić do farmaceuty.

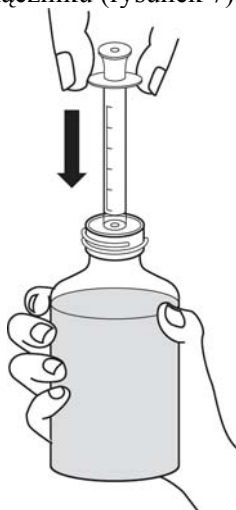
Instrukcja użycia

1. Przed zastosowaniem należy energicznie wstrząsnąć zamkniętą butelką z przygotowaną zawiesiną doustną przez minimum 10 sekund. Następnie odkręcić nakrętkę butelki (rysunek 6).



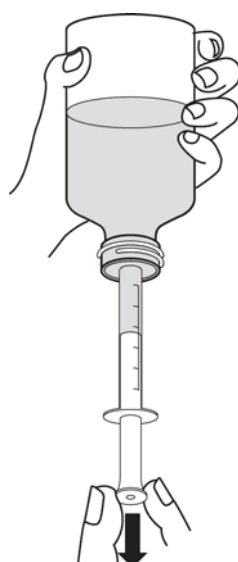
rysunek 6

2. Kiedy butelka znajduje się w pozycji pionowej, na równej powierzchni, należy umieścić końcówkę strzykawki doustnej w łączniku (rysunek 7).



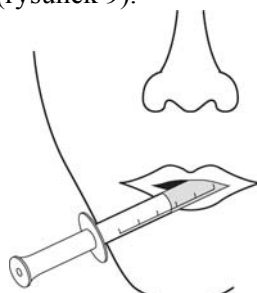
rysunek 7

3. Trzymając strzykawkę doustną w łączniku, należy odwrócić butelkę do góry dnem. Powoli odciągnąć tłok strzykawki doustnej do zaznaczonej podziałki, która wskazuje wyznaczoną dawkę (pobranie 1 ml oznacza dawkę 10 mg, a pobranie 2 ml, dawkę 20 mg). W celu dokładnego odmierzenia dawki, górną krawędź tłoka należy ustawić na równi z odpowiednio zaznaczoną podziałką strzykawki doustnej (rysunek 8).



rysunek 8

4. W przypadku zaobserwowania dużych pęcherzyków powietrza, należy powoli wepchnąć tłok z powrotem do strzykawki. Spowoduje to, że produkt z powrotem znajdzie się w butelce. Następnie należy powtórzyć czynności opisane w punkcie 3.
5. Pozostawiając strzykawkę doustną nadal w łączniku, ponownie umieścić butelkę do dołu dnem. Następnie usunąć strzykawkę doustną z butelki.
6. Umieścić końcówkę strzykawki doustnej w jamie ustnej i skierować ją w wewnętrzną stronę policzka. POWOLI nacisnąć tłok strzykawki doustnej. Nie wstrzykiwać produktu szybko. Jeśli produkt będzie przyjmowało dziecko, przed zastosowaniem powinno usiąść lub należy je przytrzymać w pozycji pionowej (rysunek 9).



rysunek 9

7. Pozostawiając łącznik w butelce, zakręcić nakrętkę butelki. Umyć strzykawkę doustną zgodnie z poniższą instrukcją.

Czyszczenie i przechowywanie strzykawki:

1. Po każdorazowym zastosowaniu dawki produktu należy umyć strzykawkę. Należy wyciągnąć tłok ze strzykawki i umyć jej obydwie części w wodzie.
2. Osuszyć obydwie części. Włożyć tłok z powrotem do strzykawki. Przechowywać w czystym, bezpiecznym miejscu razem z produktem.

Przygotowaną zawiesinę doustną należy podawać tylko strzykawką doustną dołączoną do opakowania. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących stosowania należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania.

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/318/XXX

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 28 października 2005

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 28 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Pfizer PGM
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé sur Cisse
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się prowadzić badania i inne działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją 5.3 RMP (ang. Risk Management Plan) przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawić:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na obecną aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- W ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Podmiot odpowiedzialny ustali w porozumieniu z właściwymi organami państwowymi szczegóły kontrolowanego systemu dystrybucji 20 ml fiolek produktu Revatio 0,8 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Ponadto podmiot odpowiedzialny wdroży ogólnokrajowy system dla wszystkich lekarzy

i farmaceutów, którzy będą przepisywać i (lub) wydawać produkt Revatio 0,8 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, zawierający:

- Informacje dla lekarzy i farmaceutów
- Kopię Charakterystyki Produktu Leczniczego
- Formularz Zbierania Danych (DCF, *ang. Data Capture Form*) zaprojektowany w celu ułatwienia zgłaszania występowania niedociśnienia i powiązanych z nim zaburzeń.

Informacja dla lekarzy i farmaceutów powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Informacje na temat programu monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii, dotyczącego występowania klinicznie istotnego niedociśnienia i problemów powiązanych oraz ich zgłaszania za pomocą formularza DCF.
- Informacje dotyczące zmiany fiolki produktu Revatio 0,8 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań z 50 ml na 20 ml

Przed wprowadzeniem na rynek 20 ml fiolki produktu Revatio 0,8 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, w danym kraju, podmiot odpowiedzialny ustali w porozumieniu z właściwym organem państwowym kraju członkowskiego treść informacji dla lekarzy i farmaceutów oraz grup docelowych.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revatio 20 mg tabletki powlekane
Sildenafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 20 mg sildenafilu (w postaci cytrynianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, chronić przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/318/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Revatio 20 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

RODZAJ: Karton i naklejka na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revatio 0,8 mg/ml roztwór do wstrzykiwań.
Sildenafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu zawiera 0,8 mg sildenafilu (w postaci cytrynianu). Jedna 20 ml fiolka zawiera 12,5 ml (10 mg sildenafilu w postaci cytrynianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera glukozę i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.
1 fiolka 10 mg/12,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/318/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Revatio 0,8 mg/ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE/BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revatio 20 mg, tabletki
Sildenafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revatio 10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Syldenafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Po rozpuszczeniu, każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg syldenafilu (w postaci cytrynianu)
Jedna butelka rozpuszczonej zawiesiny doustnej (112 ml) zawiera 1,12 g syldenafilu (w postaci cytrynianu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera sorbitol
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
1 butelka
1 łącznik butelki, 1 miarka oraz 1 strzykawka doustna

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Przed użyciem należy wstrząsnąć butelką.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Po rozpuszczeniu: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać. Należy pozbyć się wszelkich pozostałości zawiesiny doustnej 30 dni po rozpuszczeniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/318/XXX

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Revatio 10 mg/ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Revatio 10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Sildenafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna butelka rozpuszczonej zawiesiny doustnej (112 ml) zawiera 1,12 g sildenafilu (w postaci cytrynianu).
Po rozpuszczeniu, każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg sildenafilu (w postaci cytrynianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera sorbitol.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy wstrząsnąć butelką.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Po rozpuszczeniu: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać. Należy pozbyć się wszelkich pozostałości zawiesiny doustnej 30 dni po rozpuszczeniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/318/XXX

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
Revatio 20 mg tabletki powlekane
Sildenafil

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
 - Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
 - Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Revatio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revatio
3. Jak stosować lek Revatio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Revatio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Revatio i w jakim celu się go stosuje

Revatio zawiera substancję czynną, sildenafil, który należy do grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5).

Revatio obniża płucne ciśnienie tętnicze rozkurczając naczynia płuc.

Lek Revatio jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach tętniczych płuc) u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revatio

Kiedy nie stosować leku Revatio

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na sildenafil lub którykolwiek z pozostałych składników leku Revatio.
- Jeśli pacjent przyjmuje azotany lub leki uwalniające tlenek azotu, takie jak azotan amylu. Leki te są stosowane w leczeniu dławicy piersiowej („ból w klatce piersiowej”). Lek Revatio może nasilić działania tych leków i dlatego pacjent powinien poinformować lekarza o ich przyjmowaniu. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpił ostatnio udar mózgu, zawał lub występuje ciężkie schorzenie wątroby lub bardzo niskie ciśnienie tętnicze krwi (< 90/50 mmHg).
- Jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające ketokonazol, itrakonazol (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych) lub rytonawir (stosowany w leczeniu HIV).
- Jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek utratę wzroku z powodu zaburzonego przepływu krwi do nerwu w oku nazywanego nietętniczą przednią niedokrwinną neuropatią nerwu wzrokowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Revatio należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować o:

- Ciężkiej chorobie serca..
- Dysfunkcji lewej komory serca.
- Wzroście ciśnienia w naczyniach krwionośnych płuc.
- Zmniejszeniu ciśnienia krwi podczas spoczynku.

- Utracie dużej ilości płynów (odwodnienie), które może wystąpić w przypadku nadmiernego pocenia się lub spożywania niewystarczającej ilości płynów. Może to również wystąpić w przypadku pojawienia się gorączki, wymiotów lub biegunki.
- *retinitis pigmentosa* (rzadkiej, dziedzicznej chorobie oczu).
- Niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (nieprawidłowość dotycząca krwinek czerwonych), białaczce (choroba nowotworowa krwi), szpiczaku mnogim (choroba nowotworowa szpiku kostnego), jakiegokolwiek chorobie prącia lub jego anatomicznym zniekształceniu.
- Chorobie wrzodowej żołądka, zaburzeniach krzepnięcia (takich jak hemofilia) lub częstym krwawieniu z nosa.
- Chorobie związanej raczej ze zwężeniem żyły w płucach, aniżeli z zablokowaniem lub zwężeniem tętnicy.
- Jeśli wystąpi nagłe pogorszenie widzenia lub nagła utrata wzroku, należy przerwać stosowanie leku Revatio i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Stosowanie leku u pacjentów z chorobami nerek i wątroby

Należy poinformować lekarza o występowaniu chorób nerek lub wątroby, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku.

Dzieci

Leku Revatio nie należy stosować u dzieci poniżej 1 roku życia.

Inne leki i Revatio

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować..

Jeżeli jednocześnie stosuje się inne sposoby leczenia nadciśnienia płucnego (np. bosentan, iloprost), należy o tym poinformować lekarza lub farmaceutę przed rozpoczęciem przyjmowania leku Revatio.

Przed zastosowaniem leku Revatio należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu leków zawierających ziele dziurawca (lek ziołowy), ryfampicynę (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), karbamazepinę, fenytoinę lub fenobarbital (stosowane m.in. w leczeniu padaczki).

Pomimo, iż lek Revatio stosowany z lekami hamującymi krzepnięcie krwi (np. warfaryną) nie spowodował wystąpienia działań niepożądanych, należy poinformować lekarza lub farmaceutę przed rozpoczęciem stosowania leku Revatio, jeśli pacjent stosuje leki rozrzedzające krew.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Revatio należy poradzić się lekarza lub farmaceuty w przypadku stosowania leków zawierających erytromycynę, klarytromycynę, telitromycynę (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), sakwinawir (stosowany w leczeniu HIV) lub nefazodon (stosowany w leczeniu depresji), gdyż może być konieczne dostosowanie dawki.

W przypadku zażywania leków α -adrenolitycznych (np. doksazosyny), stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego krwi lub rozrostu gruczołu krokowego należy poradzić się lekarza przed zażyciem leku Revatio, ponieważ równoczesne stosowanie tych leków może wywołać objawy powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie).

Revatio z jedzeniem i piciem

W trakcie stosowania leku Revatio nie należy spożywać soku grejpfrutowego.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Lek Revatio może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, kiedy jest to bezwzględnie konieczne.

Nie zaleca się stosowania leku Revatio u kobiet w wieku rozrodczym chyba, że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji.

W momencie rozpoczęcia terapii lekiem Revatio należy przerwać karmienie piersią. Nie należy stosować leku Revatio u kobiet karmiących piersią, ponieważ nie ma informacji dotyczących przenikania leku do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Revatio może powodować wystąpienie zawrotów głowy i zaburzeń widzenia. Należy sprawdzić reakcję organizmu na lek przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Revatio

Pacjent, który został wcześniej poinformowany o występowaniu nietolerancji niektórych cukrów powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Revatio.

3. Jak stosować lek Revatio

Ten lek należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 20 mg trzy razy na dobę (przyjmowanych co 6-8 godzin), przyjmowana wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Stosowanie u dzieci

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat, zalecana dawka wynosi 10 mg (1 ml zawiesiny doustnej) trzy razy na dobę w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała ≤ 20 kg lub 20 mg (2 ml zawiesiny doustnej lub 1 tabletka) trzy razy na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała > 20 kg, przyjmowane wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego. Nie należy stosować większych dawek u dzieci.

Przed każdorazowym podaniem zawiesiny doustnej, należy nią wstrząsnąć przez co najmniej 10 sekund.

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Revatio

Nie należy przyjmować większej od zalecanej ilości leku. W przypadku zażycia większej od zalecanej dawki leku należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Przyjęcie większej dawki leku Revatio niż zalecana może zwiększyć ryzyko wystąpienia opisanych działań niepożądanych.

W przypadku pominięcia dawki leku Revatio

W przypadku pominięcia dawki leku Revatio należy ją jak najszybciej przyjąć i kontynuować stosowanie leku zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy przyjmować podwójnej ilości tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie leczenia lekiem Revatio

Nagle odstawienie leku Revatio może doprowadzić do pogorszenia stanu klinicznego. Nie należy przerywać stosowania leku bez polecenia lekarza. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku przez kilka dni przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak wszystkie leki, także Revatio może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Dorośli

Bardzo często (częściej niż u 1 pacjenta na 10) zgłaszano następujące działania niepożądane: ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, niestrawność, biegunkę i ból rąk i nóg.

Inne, często zgłaszane (u 1 do 10 pacjentów na 100) działania niepożądane obejmują: zakażenia podskórne, objawy grypopodobne, zapalenie zatok, zmniejszoną ilość czerwonych krwinek (niedokrwistość), zatrzymanie płynów, trudności w zasypianiu, lęk, migrenę, drżenie, uczucie mrowienia, uczucie rozpalenia, osłabione czucie skórne, krwawienie w tylnej części oka, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, zaburzenia widzenia kolorów, podrażnienie oka, przekrwienie oczu (zaczerwienione oczy), zawroty głowy, zapalenie oskrzeli, krwawienia z nosa, katar, kaszel, zatłoczony nos, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie żołądka i jelit, zgagę, hemoroidy, wzdęcia, suchota w ustach, łysienie, zaczerwienienie skóry, nocne poty, bóle mięśni, ból pleców i wzrost temperatury ciała.

Działania niepożądane zgłaszane niezbyt często (u 1 do 10 pacjentów na 1000) to: zmniejszona ostrość widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka i powiększenie piersi u mężczyzn.

Zgłaszano również wysypkę skórą i nagłe pogorszenie lub utratę słuchu, które występowały z nieznaną częstością.

Zgłaszano zmniejszenie ciśnienia krwi.

Lek Revatio zawiera taką samą substancję czynną - sildenafil, jak lek stosowany w leczeniu mężczyzn z zaburzeniami wzwodu. Podczas stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, w leczeniu zaburzeń wzwodu, zgłaszano następujące działania niepożądane, w tym sildenafil o częstości nieznanej, dotyczące zaburzeń widzenia: częściowe, niespodziewane, przemijające lub trwałe osłabienie lub utratę widzenia w jednym lub obu oczach.

Po przyjęciu sildenafilu obserwowano długotrwale i czasami bolesne wzwody prącia, które występowały z nieznaną częstością. Jeśli erekcja utrzymuje się nieprzerwanie dłużej niż 4 godziny, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Dzieci i młodzież

Do częstych działań niepożądanych (obserwowanych u 1 do 10 pacjentów na 100) zaliczono: ból głowy, gorączkę, nudności, wymioty, biegunkę, kaszel, zawroty głowy, krwawienie z nosa, ból brzucha, wzrost częstości wzwodów, nadwrażliwość na światło, utratę masy ciała, ból kończyn oraz zaczerwienienia twarzy.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Revatio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Tabletki

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po terminie ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, chronić przed wilgocią.

Zawiesina doustna

Nie stosować zawiesiny doustnej po terminie ważności zamieszczonym na butelce.

Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Revatio

- Substancją czynną leku jest sildenafil. Każda tabletka zawiera 20 mg sildenafilu (w postaci cytrynianu).
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokryształiczna, wodorofosforan wapnia (bezwodny), sól sodowa kroscarmelozy, magnezu stearynian.
Otoczka: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), laktoza jednowodna, trioctan glicerylu.

Jak wygląda lek Revatio i co zawiera opakowanie

Revatio to białe, powlekane, okrągłe tabletki oznaczone napisem „PFIZER” po jednej i „RVT 20” po drugiej stronie. Tabletki pakowane są w blistry po 90 sztuk.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

Wytwórca:

Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : + 356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 678 5800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharmahf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Doraźne przygotowanie zawiesiny do podawania doustnego z wykorzystaniem 20 mg tabletek produktu Revatio (docelowe stężenie zawiesiny: 10 mg/ml)

Zawiesina do podawania doustnego, przygotowana przez farmaceutę według zamieszczonych poniżej

instrukcji, wystarczy do przeprowadzenia 28-dniowego schematu leczenia (objętość dawki: 1 ml; dawka: 10 mg) lub 14-dniowego schematu leczenia (objętość dawki: 2 ml; dawka: 20 mg) u jednego pacjenta. Przygotowanie zawiesiny doustnej Revatio z 20 mg tabletek produktu Revatio wymaga zastosowania preparatów rozcieńczających Ora-Sweet i Ora-Plus.

Instrukcja przygotowania zawiesiny dla farmaceuty:

1. Należy upewnić się, że preparaty Ora-Sweet i Ora-Plus zostały doprowadzone do temperatury pokojowej.
2. Należy odliczyć 62 (sześćdziesiąt dwie) tabletki produktu Revatio w dawce 20 mg.
3. Za pomocą tłuczka należy rozetrzeć w moździerzu odliczone 62 tabletki, jednorazowo po 2-10 tabletek, do uzyskania drobnego proszku.
4. Należy odmierzyć 30 ml preparatu Ora-Plus (mętny biały płyn) i odstawić preparat na pewien czas w celu uwolnienia wszelkich pęcherzyków powietrza.
5. Należy dodać część (zazwyczaj 15-20 ml) preparatu Ora-Plus przygotowanego zgodnie z etapem 4 do proszku znajdującego się w moździerzu i mieszać do uzyskania gęstej jednolitej pasty. W razie konieczności można dodać większą objętość preparatu Ora-Plus przygotowanego zgodnie z etapem 4.
6. Należy przenieść pastę do butelki z ciemnego szkła lub polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) (butelka o objętości ≥ 150 ml).
7. Należy opłukać moździerz i pistel, wykorzystując do tego celu pozostałości preparatu Ora-Plus przygotowanego zgodnie z etapem 4, a następnie przelać płukankę do butelki, aby zagwarantować przeniesienie całości pasty.
8. Należy odmierzyć 90 ml preparatu Ora-Sweet (przezroczysty różowy płyn) i odstawić go na pewien czas w celu uwolnienia wszelkich pęcherzyków powietrza.
9. Należy przelać około $\frac{1}{2}$ objętości preparatu Ora-Sweet przygotowanego zgodnie z etapem 8 do butelki zawierającej produkt przygotowany jak opisano powyżej.
10. Należy zamknąć butelkę i wstrząsać nią energicznie przez co najmniej 30 sekund.
11. Należy przelać pozostałość preparatu Ora-Sweet przygotowanego zgodnie z etapem 8 do butelki i ponownie wstrząsać nią energicznie przez co najmniej trzydzieści sekund w celu uzyskania jednolitej zawiesiny doustnej.
12. Na butelce należy umieścić pomocniczą etykietę, zawierającą następujące ostrzeżenie: „Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, złym wchłanianiem glukozy-galaktozy lub niedoborem sukrazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu”. Na etykiecie pomocniczej powinna również znaleźć się następująca instrukcja: „Przed każdorazowym podaniem produktu należy wstrząsać energicznie przez co najmniej 10 sekund”. Na etykiecie leku należy umieścić imię i nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności i nazwę produktu.
13. Należy poinstruować osobę, która będzie podawać przygotowany produkt, aby wszelkie pozostałości zawiesiny po zakończeniu leczenia zostały odpowiednio usunięte, tj. należy w tym celu umieścić na butelce stosowną etykietę pomocniczą lub dodać komentarz na etykiecie zawierającej instrukcje z apteki.
14. Należy umieścić odpowiednią etykietę z datą ważności produktu zgodnie z informacją dotyczącą warunków przechowywania.

Należy rozważyć możliwość wydania zawiesiny doustnej w strzykawkach doustnych z odpowiednią podziałką umożliwiającą odmierzenie wymaganych objętości zawiesiny doustnej. Jeżeli jest to możliwe, należy zaznaczyć lub podkreślić miejsce na podziałce strzykawki doustnej odpowiadające właściwej dawce (1 ml lub 2 ml) dla danego pacjenta.

Uwaga: Zawiesina doustna, przygotowana za pomocą połączenia preparatów Ora-Plus/Ora-Sweet, przechowywana w butelce z ciemnego szkła lub butelce HDPE w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C wykazuje stabilność przez okres 28 dni. Nie przeprowadzono dotychczas badań trwałości ani nie zweryfikowano stabilności produktu w przypadku zastosowania innych preparatów lub innych rodzajów butelek.

Środki rozcieńczające

Ora-Plus (mętny biały płyn) zawiera: wodę oczyszczoną, celulozę mikrokrystaliczną, sól sodową karboksymetylocelulozy, gumę ksantanową, karageninę, (zawierającą wapnia siarczan oraz sodu trifosforan), sodu fosforan, kwas cytrynowy, emulsję przeciwpieniącą i środki konserwujące w postaci metyloparabenu i potasu sorbinian.

Ora-Sweet (przezroczysty różowy płyn) zawiera: wodę oczyszczoną, sacharozę, glicerynę, sorbitol, kwas cytrynowy i sodu fosforan, dodatki smakowe oraz środki konserwujące w postaci metyloparabenu i potasu sorbinian.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
Revatio 0,8 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Sildenafil

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Revatio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revatio
3. Jak stosować lek Revatio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Revatio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Revatio i w jakim celu się go stosuje

Revatio zawiera substancję czynną, sildenafil, który należy do grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5).

Revatio obniża płucne ciśnienie tętnicze rozkurczając naczynia płuc.

Lek Revatio jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach tętniczych płuc).

Roztwór do wstrzykiwań Revatio jest postacią leku Revatio dla pacjentów, którzy tymczasowo nie mogą przyjmować leku Revatio w postaci tabletek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revatio

Kiedy nie stosować leku Revatio

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na sildenafil lub którykolwiek z pozostałych składników leku Revatio.
- Jeśli pacjent przyjmuje azotany lub leki uwalniające tlenek azotu, takie jak azotan amylu. Leki te są stosowane w leczeniu dławicy piersiowej („ból w klatce piersiowej”). Lek Revatio może nasilić działania tych leków i dlatego pacjent powinien poinformować lekarza o ich przyjmowaniu. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpił ostatnio udar mózgu, zawał lub występuje ciężkie schorzenie wątroby lub bardzo niskie ciśnienie tętnicze krwi (< 90/50 mmHg).
- Jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające ketokonazol, itraconazol (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych) lub rytonawir (stosowane w leczeniu HIV).
- Jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek utratę wzroku z powodu zaburzonego przepływu krwi do nerwu w oku nazywanego nietętniczą przednią niedokrwinną neuropatią nerwu wzrokowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożnościPrzed rozpoczęciem stosowania Revatio należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować o:

- Ciężkiej chorobie serca.
- Dysfunkcji lewej komory serca
- Wzroście ciśnienia w naczyniach krwionośnych płuc
- Zmniejszeniu ciśnienia krwi podczas spoczynku
- Utracie dużej ilości płynów (odwodnienie), które może wystąpić w przypadku nadmiernego pocenia się lub spożywania niewystarczającej ilości płynów. Może to również wystąpić w przypadku pojawienia się gorączki, wymiotów lub biegunki.
- *retinitis pigmentosa* (rzadkiej, dziedzicznej chorobie oczu).
- Niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (nieprawidłowość dotycząca krwinek czerwonych), białaczce (choroba nowotworowa krwi), szpiczaku mnogim (choroba nowotworowa szpiku kostnego), jakiegokolwiek chorobie prącia lub jego anatomicznym zniekształceniu.
- Chorobie wrzodowej żołądka, zaburzeniach krzepnięcia (takich jak hemofilia) lub częstym krwawieniu z nosa.
- Chorobie związanej raczej ze zwężeniem żyły w płucach, aniżeli z zablokowaniem lub zwężeniem tętnicy.
- Jeśli wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub nagła utrata wzroku, należy przerwać stosowanie leku Revatio i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Stosowanie leku u pacjentów z chorobami nerek i wątroby

Należy poinformować lekarza o występowaniu chorób nerek lub wątroby, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku.

Dzieci

Leku Revatio nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i Revatio

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a w szczególności:

Jeżeli jednocześnie stosuje się inne sposoby leczenia nadciśnienia płucnego (np. bosentan, iloprost) należy o tym poinformować lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku Revatio.

Przed zastosowaniem leku Revatio należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu leków zawierających ziele dziurawca (lek ziołowy), ryfampicynę (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), karbamazepinę, fenytoinę lub fenobarbital (stosowane m.in. w leczeniu padaczki).

Pomimo, iż lek Revatio stosowany z lekami hamującymi krzepnięcie krwi (np. warfaryną) nie spowodował wystąpienia działań niepożądanych należy poinformować lekarza lub farmaceutę przed rozpoczęciem stosowania leku Revatio, jeśli pacjent stosuje leki rozrzedzające krew.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Revatio należy poradzić się lekarza lub farmaceuty w przypadku stosowania leków zawierających erytromycynę, klarytromycynę, telitromycynę (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), sakwinawir (stosowany w leczeniu HIV) lub nefazodon (stosowany w leczeniu depresji), gdyż może być konieczne dostosowanie dawki.

W przypadku zażywania leków α -adrenolitycznych (np. doksazosyny), stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego krwi lub rozrostu gruczołu krokowego należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku Revatio, ponieważ równoczesne stosowanie tych leków może wywołać objawy powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie).

Revatio z jedzeniem i piciem

W trakcie stosowania leku Revatio nie należy spożywać soku grejpfrutowego.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku poradzić się lekarza lub farmaceuty. Lek Revatio może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, kiedy jest to bezwzględnie konieczne.

Nie zaleca się stosowania leku Revatio u kobiet w wieku rozrodczym chyba, że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji.

W momencie rozpoczęcia terapii lekiem Revatio należy przerwać karmienie piersią. Nie należy stosować leku Revatio u kobiet karmiących piersią, ponieważ nie ma informacji dotyczących przenikania leku do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Revatio może powodować wystąpienie zawrotów głowy i zaburzeń widzenia. Należy sprawdzić reakcję organizmu na lek przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Revatio

Lek Revatio jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym i będzie zawsze podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz określi czas trwania leczenia oraz dawkę dobową leku Revatio do wstrzykiwań dożylnych oraz będzie monitorował reakcję na leczenie oraz stan zdrowia pacjenta. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 10 mg (co odpowiada 12,5 ml) trzy razy na dobę.

Lek Revatio w postaci wstrzyknięcia dożylnego będzie podawany zamiast leku Revatio w tabletkach.

W przypadku otrzymania większej niż zalecana dawki leku Revatio

W przypadku podejrzenia, że zastosowano większą niż zalecana dawkę leku Revatio, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pielęgniarką. Przyjęcie większej dawki leku Revatio niż zalecana może zwiększyć ryzyko wystąpienia opisanych działań niepożądanych.

W przypadku pominięcia dawki leku Revatio

Ponieważ lek będzie podawany pod ścisłą kontrolą lekarza, pominięcie dawki leku jest mało prawdopodobne. Jednakże w przypadku podejrzenia, że pominięto dawkę leku, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie leczenia lekiem Revatio

Nagłe odstawienie leku Revatio może doprowadzić do pogorszenia stanu klinicznego. Lekarz może zmniejszać dawki leku przez kilka dni przed przerwaniem leczenia.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak wszystkie leki, także Revatio może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Dorośli

Działania niepożądane, zgłaszane w badaniu klinicznym z dożylną postacią leku Revatio, były podobne do tych, które zgłaszano w badaniach klinicznych leku Revatio w postaci tabletek. W badaniach klinicznych do częstych działań niepożądanych (u mniej niż 1 na 10, ale u więcej niż 1 na 100 pacjentów) należały nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, niskie ciśnienie krwi oraz nudności. W badaniach klinicznych do częstych działań niepożądanych (u mniej niż 1 na 10, ale u

więcej niż 1 na 100 pacjentów) zgłaszanych przez pacjentów z nadciśnieniem płucnym należały nagle zaczerwienienie twarzy oraz nudności.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem leku Revatio w postaci doustnej bardzo często (częściej niż u 1 pacjenta na 10) zgłaszano następujące działania niepożądane: ból głowy, nagle zaczerwienienie twarzy, niestrawność, biegunkę i ból rąk i nóg.

Inne, często zgłaszane (u 1 do 10 pacjentów na 100) działania niepożądane po zastosowaniu leku Revatio w postaci doustnej obejmują: zakażenia podskórne, objawy grypopodobne, zapalenie zatok, zmniejszoną ilość czerwonych krwinek (niedokrwistość), zatrzymanie płynów, trudności w zasypianiu, lęk, migrenę, drżenie, uczucie mrowienia, uczucie rozpalenia, osłabione czucie skórne, krwawienie w tylnej części oka, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, zaburzenia widzenia kolorów, podrażnienie oka, przekrwienie oczu (zaczerwienione oczy), zawroty głowy, zapalenie oskrzeli, krwawienia z nosa, katar, kaszel, zatłoczony nos, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie żołądka i jelit, zgagę, hemoroidy, wzdęcia, suchość w ustach, łysienie, zaczerwienienie skóry, nocne poty, bóle mięśni, ból pleców i wzrost temperatury ciała.

Działania niepożądane zgłaszane niezbyt często (u 1 do 10 pacjentów na 1000) po zastosowaniu leku Revatio w postaci doustnej to: zmniejszona ostrość widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka i powiększenie piersi u mężczyzn.

Zgłaszano również wysypkę skórą i nagle pogorszenie lub utratę słuchu, które występowały częstotścią nieznaną.

Zgłaszano zmniejszenie ciśnienia krwi.

Lek Revatio zawiera taką samą substancję czynną, syldenafil, jak lek stosowany w leczeniu mężczyzn z zaburzeniami wzwodu. Podczas stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, także syldenafilu, w leczeniu zaburzeń wzwodu, zgłaszano następujące działania niepożądane, w tym syldenafil o częstotliwości nieznanej, dotyczące zaburzeń widzenia: częściowe, niespodziewane, przemijające lub trwałe osłabienie, lub utratę widzenia w jednym lub obu oczach.

Po przyjęciu syldenafilu obserwowano długotrwałe i czasami bolesne wzwody prącia, które występowały z częstotnością nieznaną. Jeśli erekcja utrzymuje się nieprzerwanie dłużej niż 4 godziny, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Revatio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Revatio po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i kartoniku. Termin ważności (EXP) oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek Revatio nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa.. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Revatio

Substancją czynną leku jest sildenafil. Każdy ml roztworu zawiera 0,8 mg sildenafilu (w postaci cytrynianu). Każda 20 ml fiolka zawiera 10 mg sildenafilu (w postaci cytrynianu). Pozostałe składniki to glukoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Revatio i co zawiera opakowanie

Jedno opakowanie zawiera fiolkę 20 ml z przezroczystego szkła, zamkniętą chlorobutyłową zatyczką oraz aluminiowym kapslem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

Wytwórca:
Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 678 5800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
Revatio 10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Sildenafil

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Revatio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revatio
3. Jak stosować lek Revatio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Revatio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Revatio i w jakim celu się go stosuje

Revatio zawiera substancję czynną, sildenafil, który należy do grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5).

Revatio obniża ciśnienie tętnicze w płucach rozkurczając naczynia płuc.

Lek Revatio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach tętniczych płuc (tętniczego nadciśnienia płucnego) u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revatio

Kiedy nie stosować leku Revatio

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na sildenafil lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli pacjent przyjmuje azotany lub leki uwalniające tlenek azotu, takie jak azotan amylu. Leki te są stosowane w leczeniu bólu w klatce piersiowej („dławicy piersiowej”). Lek Revatio może nasilić działania tych leków i dlatego pacjent powinien poinformować lekarza o ich przyjmowaniu. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpił ostatnio udar mózgu, zawał lub występuje ciężkie schorzenie wątroby lub bardzo niskie ciśnienie tętnicze krwi (< 90/50 mmHg).
- Jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych takie jak ketokonazol, itraconazol lub rytonawir (stosowany w leczeniu HIV).
- Jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek utratę wzroku z powodu zaburzonego przepływu krwi do nerwu w oku nazywanego nietętniczą przednią niedokrwinną neuropatią nerwu wzrokowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować lekarza o:

- Chorobie związanej raczej ze zwężeniem żyły w płucach, aniżeli z zablokowaniem lub zwężeniem tętnicy.
- Ciężkiej chorobie serca..
- Zaburzeniach przepływu krwi przez komory serca.
- Wzroście ciśnienia w naczyniach krwionośnych płuc.
- Zmniejszeniu ciśnienia krwi podczas spoczynku.
- Utracie dużej ilości płynów (odwodnienie), które może wystąpić w przypadku nadmiernego pocenia się lub spożywania niewystarczającej ilości płynów. Może to również wystąpić w przypadku pojawienia się gorączki, wymiotów lub biegunki.
- Rzadkiej, dziedzicznej chorobie oczu (*retinitis pigmentosa*).
- Nieprawidłowości dotyczącej krwinek czerwonych (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa), chorobie nowotworowej krwi (białaczce), chorobie nowotworowej szpiku kostnego (szpiczak mnogi) lub jakiegokolwiek chorobie prącia lub jego anatomicznym zniekształceniu.
- Chorobie wrzodowej żołądka, zaburzeniach krzepnięcia (takich jak hemofilia) lub częstym krwawieniu z nosa.

Podczas stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, w leczeniu zaburzeń wzroku, zgłaszano następujące działania niepożądane, w tym sylденаfil o częstości nieznanej, dotyczące zaburzeń widzenia: częściowe, niespodziewane, przemijające lub trwałe osłabienie lub utratę widzenia w jednym lub obu oczach.

W przypadku wystąpienia niespodziewanego osłabienia lub utraty wzroku, **należy przerwać stosowanie leku Revatio i niezwłocznie zgłosić się do lekarza** (patrz również punkt 4)

Stosowanie leku u pacjentów z chorobami nerek i wątroby

Należy poinformować lekarza o występowaniu chorób nerek lub wątroby, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku.

Dzieci

Leku Revatio nie należy stosować u dzieci poniżej 1 roku życia.

Inne leki i Revatio

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a w szczególności o:

- Lekach zawierających azotany lub leki uwalniające tlenek azotu takie jak azotan amylu. Leki te są stosowane w leczeniu dławicy piersiowej lub „ból w klatce piersiowej” (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revatio”).
- Jednocześnie stosowanych innych sposobach leczenia nadciśnienia płucnego (np. bosentan, iloprost)
- Lekach zawierających ziele dziurawca (lek ziołowy), ryfampicynę (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), karbamazepinę, fenytoinę lub fenobarbital (stosowane m.in. w leczeniu padaczki).
- Lekach hamujących krzepnięcie krwi (np. warfaryna) pomimo, iż nie powodowały wystąpienia działań niepożądanych
- Lekach zawierających erytromycynę, klarytromycynę, telitromycynę (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), sakwinawir (stosowany w leczeniu HIV) lub nefazodon (stosowany w leczeniu depresji), gdyż może być konieczne dostosowanie dawki.
- Lekach α -adrenolitycznych (np. doksazosyny), stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego krwi lub rozrostu gruczołu krokowego, ponieważ równoczesne stosowanie tych leków może wywołać objawy powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie).

Revatio z jedzeniem i piciem

W trakcie stosowania leku Revatio nie należy spożywać soku grejpfrutowego.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Lek Revatio może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, kiedy jest to bezwzględnie konieczne. Nie zaleca się stosowania leku Revatio u kobiet w wieku rozrodczym chyba, że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji.

W momencie rozpoczęcia terapii lekiem Revatio należy przerwać karmienie piersią. Nie należy stosować leku Revatio u kobiet karmiących piersią, ponieważ nie ma informacji dotyczących przenikania leku do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Revatio może powodować wystąpienie zawrotów głowy i zaburzeń widzenia. Należy sprawdzić reakcję organizmu na lek przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Revatio zawiera sorbitol. Jeśli lekarz poinformował pacjenta o nietolerancji niektórych cukrów, przed zastosowaniem leku należy poradzić się lekarza.

3. Jak stosować lek Revatio

Ten lek należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 20 mg trzy razy na dobę (przyjmowanych co 6-8 godzin), przyjmowana wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Stosowanie u dzieci

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat, zalecana dawka wynosi 10 mg (1 ml zawiesiny doustnej) trzy razy na dobę w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała ≤ 20 kg lub 20 mg (2 ml zawiesiny doustnej) trzy razy na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała > 20 kg, przyjmowane wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego. Nie należy stosować większych dawek u dzieci.

Przed każdorazowym podaniem zawiesiny doustnej, należy nią energicznie wstrząsnąć przez co najmniej 10 sekund.

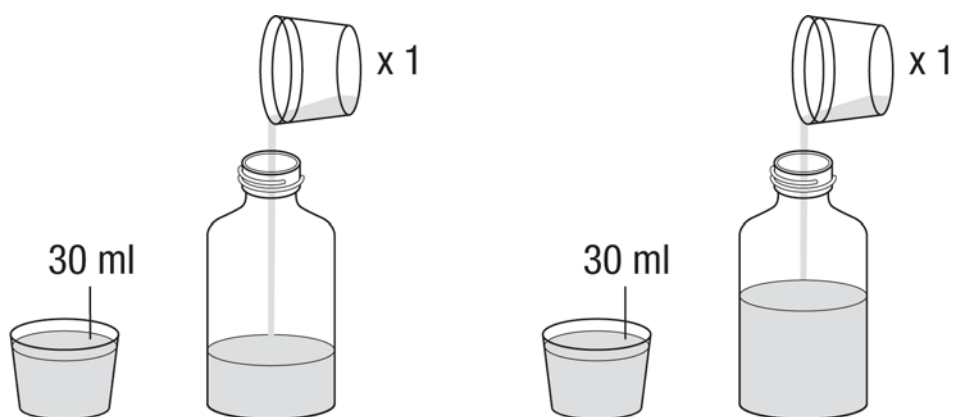
Instrukcja przygotowania zawiesiny doustnej

Zaleca się żeby farmaceuta przygotował zawiesinę doustną przed wydaniem leku pacjentowi.

Przygotowana zawiesina doustna jest płynem. Zawiesinę z proszku należy przygotować zgodnie z poniższymi instrukcjami.

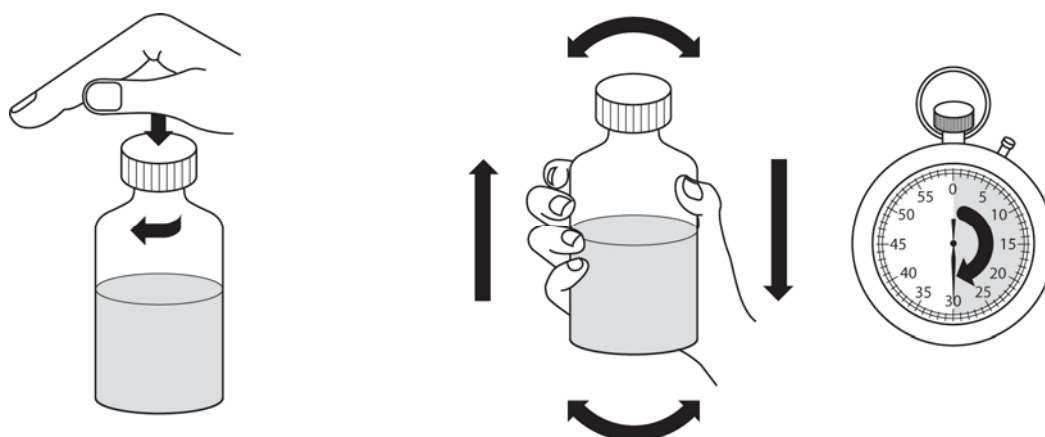
Uwaga: W celu odtworzenia zawiesiny z zawartości butelki należy zużyć 90 ml (3 x 30 ml) wody niezależnie od przyjmowanej dawki

1. Postukać w butelkę tak aby proszek zsunął się na jej dno.
2. Odkręcić nakrętkę butelki.
3. Napęlniając miarkę (dołączoną do opakowania), odmierzyć 30 ml wody do zaznaczonej linii, a następnie wlać wodę do butelki. Używając miarki, ponownie odmierzyć kolejne 30 ml wody i wlać ją do butelki (rysunek 1).



rysunek 1

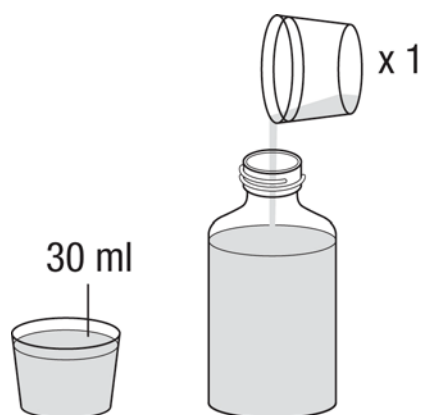
4. Zakręcić nakrętkę i energicznie wstrząsnąć butelką przez minimum 30 sekund (rysunek 2).



rysunek 2

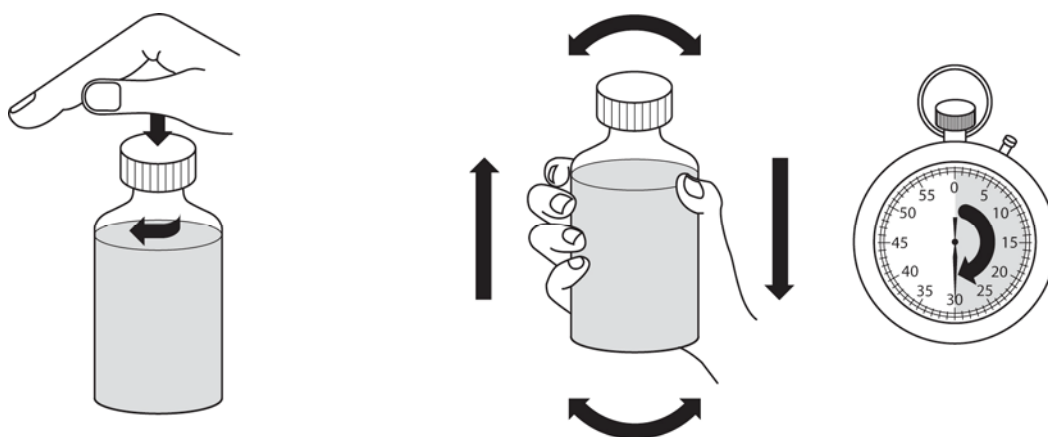
5. Odkręcić nakrętkę butelki.

6. Używając miarki, odmierzyć kolejne 30 ml wody i dodać do butelki. Należy zawsze zużyć całkowitą ilość 90 ml (3 x 30 ml) wody niezależnie od przyjmowanej dawki (rysunek 3).



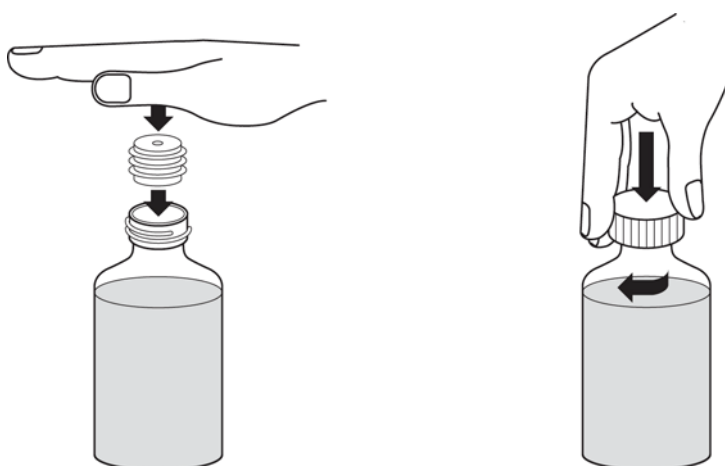
rysunek 3

7. Zakręcić nakrętkę i energicznie wstrząsnąć butelką przez minimum 30 sekund (rysunek 4).



rysunek 4

8. Odkręcić nakrętkę butelki.
9. Wcisnąć łącznik butelki do jej szyjki (tak jak przedstawiono to poniżej na rysunku 5).
Dołączona nasadka służy do napełnienia strzykawki doustnej lekiem znajdującym się w butelce. Następnie zakręcić nakrętkę na butelce.



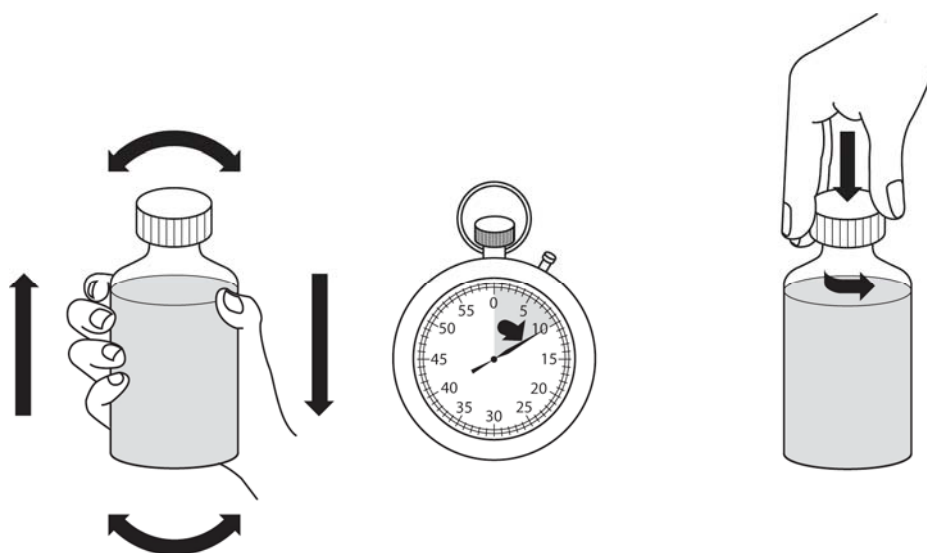
rysunek 5

10. Na etykiecie butelki należy zapisać datę ważności przygotowanej zawiesiny doustnej (data ważności przygotowanej zawiesiny doustnej wynosi 30 dni od daty rozpuszczenia). Po tym terminie, wszelkie niewykorzystane resztki zawiesiny doustnej należy usunąć lub zwrócić do farmaceuty.

Instrukcja użycia

Farmaceuta powinien powiedzieć pacjentowi jak odmierzyć lek strzykawką doustną znajdującą się w opakowaniu. Po rozpuszczeniu, zawiesinę doustną należy podawać tylko strzykawką doustną dołączoną do opakowania. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących stosowania zawiesiny doustnej należy zapoznać się z poniższą instrukcją.

1. Przed zastosowaniem należy energicznie wstrząsnąć zamkniętą butelką z przygotowaną zawiesiną doustną przez minimum 10 sekund. Następnie odkręcić nakrętkę butelki (rysunek 6).



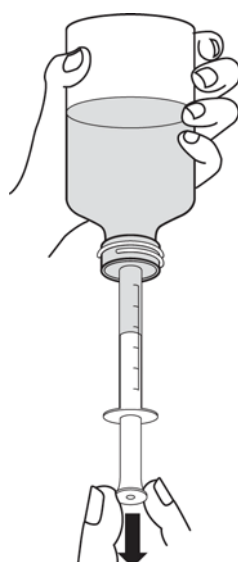
rysunek 6

2. Kiedy butelka znajduje się w pozycji pionowej, na równej powierzchni, należy umieścić końcówkę strzykawki doustnej w łączniku (rysunek 7).



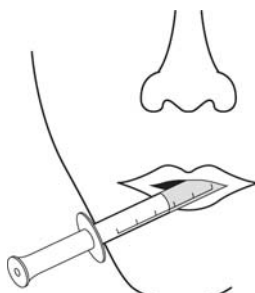
rysunek 7

3. Trzymając strzykawkę doustną w łączniku, należy odwrócić butelkę do góry dnem. Powoli odciągnąć tłok strzykawki doustnej do zaznaczonej podziałki, która wskazuje wyznaczoną dawkę (pobranie 1 ml oznacza dawkę 10 mg, a pobranie 2 ml, dawkę 20 mg). W celu dokładnego odmierzenia dawki, górną krawędź tłoka należy ustawić na równi z odpowiednio zaznaczoną podziałką strzykawki doustnej (rysunek 8).



rysunek 8

4. W przypadku zaobserwowania dużych pęcherzyków powietrza, należy powoli wepchnąć tłok z powrotem do strzykawki. Spowoduje to, że lek z powrotem znajdzie się w butelce. Następnie należy powtórzyć czynności opisane w punkcie 3.
5. Pozostawiając strzykawkę doustną nadal w łączniku, ponownie umieścić butelkę do dołu dnem. Następnie usunąć strzykawkę doustną z butelki.
6. Umieścić końcówkę strzykawki doustnej w jamie ustnej i skierować ją w stronę policzka. POWOLI nacisnąć tłok strzykawki doustnej. Nie wstrzykiwać leku szybko. Jeśli lek będzie przyjmowało dziecko, przed zastosowaniem powinno usiąść lub należy je przytrzymać w pozycji pionowej (rysunek 9).



rysunek 9

7. Pozostawiając łącznik w butelce, zakręcić nakrętkę butelki. Umyć strzykawkę doustną zgodnie z poniższą instrukcją.

Czyszczenie i przechowywanie strzykawki:

1. Po każdorazowym zastosowaniu dawki leku należy umyć strzykawkę. Należy wyciągnąć tłok ze strzykawki i umyć jej obydwie części w wodzie.
2. Osuszyć obydwie części. Włożyć tłok z powrotem do strzykawki. Przechowywać w czystym, bezpiecznym miejscu razem z lekiem.

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Revatio

Nie należy przyjmować większej od zalecanej ilości leku. W przypadku zażycia większej od zalecanej dawki leku, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Przyjęcie większej dawki leku Revatio niż zalecana może zwiększyć ryzyko wystąpienia opisanych działań niepożądanych.

W przypadku pominięcia dawki leku Revatio

W przypadku pominięcia dawki leku Revatio należy ją jak najszybciej przyjąć i kontynuować stosowanie leku zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy przyjmować podwójnej ilości leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie leczenia lekiem Revatio

Nagle odstawienie leku Revatio może doprowadzić do pogorszenia stanu klinicznego. Nie należy przerywać stosowania leku bez polecenia lekarza. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku przez kilka dni przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak wszystkie leki, także Revatio może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie leku Revatio i niezwłocznie zgłosić się do lekarza (patrz również punkt 2):

- W przypadku wystąpienia niespodziewanego osłabienia lub utraty wzroku (częstość nieznana)
- W przypadku erekcji utrzymującej się nieprzerwanie dłużej niż 4 godziny. U mężczyzn stosujących sildenafil obserwowano długotrwałe i czasami bolesne wzwody prącia (częstość nieznana).

Dorośli

Bardzo często (częściej niż u 1 pacjenta na 10) zgłaszano następujące działania niepożądane: ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, niestrawność, biegunkę i ból rąk i nóg.

Inne, często zgłaszane (u 1 do 10 pacjentów) działania niepożądane obejmują: zakażenia podskórne, objawy grypopodobne, zapalenie zatok, zmniejszoną ilość czerwonych krwinek (niedokrwistość), zatrzymanie płynów, trudności w zasypianiu, lęk, migrenę, drżenie, uczucie mrowienia, uczucie rozpalenia, osłabione czucie skórne, krwawienie w tylnej części oka, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, zaburzenia widzenia kolorów, podrażnienie oka, przekrwienie oczu (zaczerwienione oczy), zawroty głowy, zapalenie oskrzeli, krwawienia z nosa, katar, kaszel, zatłoczony nos, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie żołądka i jelit, zgagę, hemoroidy, wzdęcia, suchość w ustach, łysienie, zaczerwienienie skóry, nocne poty, bóle mięśni, ból pleców i wzrost temperatury ciała.

Działania niepożądane zgłaszane niezbyt często (u 1 do 100) to: zmniejszona ostrość widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka i powiększenie piersi u mężczyzn.

Zgłaszano również wysypkę skórą, nagłe pogorszenie lub utratę słuchu oraz zmniejszenie ciśnienia krwi, które występowały z nieznana częstością (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Dzieci i młodzież

Do częstych działań niepożądanych (obserwowanych u 1 do 10 pacjentów) zaliczono: ból głowy, gorączkę, nudności, wymioty, kaszel, ból brzucha, wzrost częstości wzdodów, nadwrażliwość na światło.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Revatio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po terminie ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca

Proszek

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przygotowana zawiesina doustna

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać.
Wszelkie niewykorzystane resztki zawiesiny doustnej należy usunąć w ciągu 30 dni od rozpuszczenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Revatio

Substancją czynną leku jest sylденаfil (w postaci cytrynianu).
Po rozpuszczeniu, każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg syldenafilu (w postaci cytrynianu).
Jedna butelka rozpuszczonej zawiesiny doustnej (112 ml) zawiera 1,12 g syldenafilu (w postaci cytrynianu)

Pozostałe składniki to: sorbitol, kwas cytrynowy (bezwodny), sukraloza, sodu cytrynian, guma ksantanowa, maltodekstryna, koncentrat soku winogronowego, guma arabska, koncentrat soku ananasowego, kwas cytrynowy, naturalny aromat, tytanu dwutlenek (E171), benzoensan sodowy (E211), krzemionka koloidalna bezwodna

Jak wygląda lek Revatio i co zawiera opakowanie

Revatio dostępne jest w postaci białego lub prawie białego proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, z którego po rozpuszczeniu z wodą powstaje biała zawiesina doustna o smaku winogronowym.

Jedna 125 ml butelka z ciemnego szkła (z polipropylenową nakrętką) zawiera 32,27 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Po rozpuszczeniu butelka zawiera 112 ml zawiesiny doustnej, z czego 90 ml przeznaczone jest do dawkowania i podawania.

Wielkość opakowania: 1 butelka

Każde opakowanie zawiera również polipropylenową miarkę (wyskalowaną do odmierzania 30 ml), polipropylenową strzykawkę doustną (3 ml), tłok HDPE oraz nasadkę butelki z LDPE.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

Wytwórca
Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Magyarország

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 678 5800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharmahf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tel. +3705 2514000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.