

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revatio 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg sildenafilā (citrāta veidā). Revatio tabletes satur laktozi. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes, uz vienas puses uzraksts "PFIZER", uz otras – "RVT 20".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

III funkcionālās klases (PVO) pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientu ārstēšanai, lai uzlabotu slodzes kapacitāti. Efektivitāte pierādīta pacientiem ar primāru pulmonālu hipertensiju un pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar saistaudu slimību.

4.2 Devas un lietošanas veids

Revatio paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Ārstēšanu jāuzsāk un jākontrolē ārstam, kurš ir pieredzējis pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanā. Klīniskā stāvokļa pasliktināšanās gadījumā, neskatoties uz Revatio terapiju, jāapsver alternatīvas terapijas iespējas.

Pieaugušiem (≥ 18 gadi):

Ieteicamā deva ir 20 mg trīs reizes dienā. Tabletes jāieņem aptuveni 6 līdz 8 stundu intervālā, maltītes laikā vai starp ēdienreizēm.

Gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadi):

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskā efektivitāte, kas noteikta pēc 6 minūšu iešanas testa, gados vecākiem pacientiem var būt zemāka.

Pacientiem ar traucētu nieru funkciju:

Pacientiem ar nieru mazspēju, tostarp smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tikai tad, ja terapijai nav laba panesamība, pēc rūpīgas ieguvuma-riska novērtēšanas, jāapsver samazinātas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā.

Pacientiem ar traucētu aknu funkciju:

Pacientiem ar aknu mazspēju (A vai B klase pēc *Child-Pugh*) sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tikai tad, ja terapija nav labi panesama, pēc rūpīgas ieguvuma-riska novērtēšanas, jāapsver samazinātas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā.

Revatio ir kontrindicēts pacientiem ar smagu aknu mazspēju (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt apakšpunktu 4.3).

Bērniem un pusaudžiem (< 18 gadi):

Drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav pētīta lielos kontrolētos klīniskos pētījumos. Tādēļ sildenafilu lietošana šiem pacientiem nav rekomendējama.

Ārstēšanas pārtraukšana:

Ierobežoti dati nosaka, ka pēkšņa Revatio lietošanas pārtraukšana nesaistās ar atgriezenisku pulmonālās arteriālās hipertensijas pasliktināšanos. Tomēr, lai izvairītos no iespējama pēkšņa klīniskā stāvokļa pasliktināšanās medikamenta atcelšanas laikā, apsverama pakāpeniska devas samazināšana. Terapijas pārtraukšanas periodā ieteicams pastiprināt uzraudzību.

Lietošana līdztekus citiem medikamentiem:

Tika izvērtēta sildenafilu un intravenozi ievadāma epoprostenola vienlaicīga lietošana (skatīt apakšpunktu 4.8 un 5.1).

Sildenafilu efektivitāte un drošība līdztekus lietojot ar citiem pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanas medikamentiem (piemēram, bosetāns, iloprosts) nav pētīta kontrolētos klīniskos pētījumos. Tāpēc jāievēro piesardzība lietojot kopā ar citām zālēm.

Revatio drošība un efektivitāte lietojot līdztekus citiem PDE5 inhibitoriem nav pētīta pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Zināms, ka sildenafilu potencē nitrātu hipotensīvo iedarbību, jo tā darbības mehānisms saistīts ar slāpekļa oksīda / cikliskā guanozīnmonofosfāta (cGMP) metabolismu (skatīt apakšpunktu 5.1), tāpēc to nedrīkst dot slimniekiem, kuri lieto jebkura veida slāpekļa oksīda donorus (piem., amilnitrātu) vai nitrātus.

Kombinācija ar CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, ritonavirs) (skatīt apakšpunktu 4.5).

REVATIO ir kontrindicēts pacientiem, kuriem sakarā ar nearerītisku išēmisku priekšējo optisko neiropātiju (NIPON) ir redzes zudums vienā acī, neskatoties uz to vai šī epizodei ir vai nav bijusi saistība ar iepriekšēju PDE5 inhibitoru lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sildenafilu lietošanas drošība nav pētīta sekojošām pacientu grupām un tādēļ tā lietošana ir kontrindicēta: smaga aknu mazspēja, nesens pārciests insults vai miokarda infarkts, smaga hipotensija (asinsspiediens <90/50 mmHg) terapijas uzsākšanas brīdī.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Revatio efektivitāte nav tikusi noteikta pacientiem ar smagu pulmonālo arteriālo hipertensiju (IV funkcionālā klase). Ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, jāapsver terapija, kas rekomendēta šīs slimības smagas stadijas ārstēšanai (piemēram, epoprostenols) (skatīt apakšpunktu 4.2).

Sildenafilu ieguvuma/riska attiecība nav noteikta pacientiem ar I funkcionālās klases pulmonālo arteriālo hipertensiju. Nav veikti pētījumi pulmonālās arteriālās hipertensijas saistītām formām, kā vienīgi saistībā ar saistaudu slimību un reparaatīvu ķirurģiju.

Sildenafilu lietošanas drošība nav pētīta pacientiem ar zināmu pārmantotu deģeneratīvu tīklenes slimību, piemēram, *Retinitis pigmentosa* (nelielai daļai šo pacientu ir tīklenes fosfodiesterāžu ģenētisks defekts), tādēļ šiem pacientiem sildenafilu lietošana nav ieteicama.

Kopumā, jebkura devas pielāgošana jāveic tikai pēc rūpīgas ieguvuma-riska novērtēšanas. Zemākas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā būtu apsverama, ja sildenafilu lieto pacients, kurš jau

saņem mērenas iedarbības CYP3A4 inhibitorus, kā, piemēram, eritromicīnu vai sakvinavīru. Zemākas devas pielāgošana līdz 20 mg vienu reizi dienā ieteicama gadījumā, ja līdztekus lieto CYP3A4 inhibitorus ar vidēju iedarbību, kā, piemēram, klaritromicīns, telitromicīns un nefazodons. Sildenafilu līdztekus lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs) pulmonālas arteriālas hipertensijas gadījumā ir kontrindicēta (skatīta apakšpunktu 4.3). Sildenafilu devas pielāgošana var būt nepieciešama, ja lieto līdztekus ar CYP3A4 inducētājiem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Parakstot sildenafilu, ārstam rūpīgi jānovērtē vai pacientiem ar noteiktiem stāvokļiem sildenafilu viegls līdz mērens vazodilatācijas efekts nav nelabvēlīgs, piemēram, pacientiem ar hipotensiju, pacientiem ar šķidruma zudumu, izteiktu kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju vai patvaļīgu disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sildenafilu potenciāli var palielināt hipotensīvo efektu, tādēļ Revatio līdztekus lietošana ar nitrātiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Kopš sildenafilu tiek lietots erektilās disfunkcijas novēršanai vīriešiem, saņemti ziņojumi par smagām kardiovaskulārām reakcijām, ieskaitot miokarda infarktu, nestabilo stenokardiju, pēkšņu kardiālu nāvi, ventrikulāru aritmiju, cerebrālo hemorāģiju, transitoru išēmisko lēkmi, hipertensiju un hipotensiju, kas laika ziņā sakrituši ar sildenafilu lietošanu. Lielākai daļai, taču ne visiem no šiem pacientiem jau iepriekš bijuši kardiovaskulāras slimības riska faktori. Liela daļa šo atgadījumu notikuši dzimumakta laikā vai tūlīt pēc tā, bet daži radušies drīz pēc sildenafilu ieņemšanas, vēl nestājoties dzimumattiecībās. Nav iespējams precīzi pateikt, vai šie atgadījumi ir tieši saistīti ar sildenafilu lietošanu vai radušies citu faktoru ietekmē.

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

Ir saņemti ziņojumi par redzes defektiem un nearerītisku priekšēju optisko neiropātiju, kas tika saistīta ar sildenafilu un citu PDE5 inhibitoru lietošanu. Pacientam jāpaskaidro, ka piepeša redzes defekta gadījumā jāpārtrauc Revatio lietošana un nekavējoties jākonsultējas ar ārstu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sildenafilu un alfa blokatoru līdztekus lietošana nedaudziem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt apakšpunktu 4.5). Lai samazinātu posturālās hipotensijas rašanās iespēju, pacientam, kurš saņem alfa blokatoru terapiju, pirms sildenafilu terapijas sākuma jābūt hemodinamiski stabilam. Ārstam jāizskaidro pacientam, ko darīt, ja viņam rodas posturālās hipotensijas simptomi.

Pētījumi *in vitro* ar cilvēka trombocītiem rāda, ka sildenafilu potenciāli palielina nitroprusīda spējas kavēt agregāciju. Trūkst ziņu par sildenafilu lietošanas drošību slimniekiem ar asinsreces traucējumiem vai aktīvu peptisku čūlu. Tāpēc šādiem pacientiem sildenafilu lietojams, pēc rūpīgas ieguvuma-riska novērtēšanas.

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem var būt potenciāli palielināts asiņošanas risks, ja sildenafilu uzsāk lietot pacientiem, kas jau lieto K vitamīna antagonistus, galvenokārt pacientiem ar sekundāru saistaudu slimības pulmonālo arteriālo hipertensiju.

Nav pieejami dati par sildenafilu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar pulmonālu vēnu okluzīvu slimību. Tomēr, šādiem pacientiem lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnu), ziņoti dzīvību apdraudoši plaušu tūskas gadījumi. Tātad, ja lietojot sildenafilu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver iespējama saistība ar vēnu okluzīvu slimību.

Tabletes apvalks satur laktozes monohidrātu. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nevajadzētu lietot šīs zāles.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu medikamentu ietekme uz sildenafilu

Pētījumi in vitro:

Sildenafilā metabolisms noris, galvenokārt piedaloties citohroma P450 (CYP) izoformām 3A4 (metabolisma nozīmīgākais ceļš) un 2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš). Šī iemesla dēļ minēto izoenzīmu inhibitori var samazināt sildenafilā klirensu šo izoenzīmu inducētāji var palielināt sildenafilā klirensu.

Pētījumi in vivo:

Klīniskos pētījumos iegūto datu populācijas farmakokinētiskā analīze rāda, ka sildenafilā klirens samazinās un/vai pieaug tā perorālā biopieejamība, ja līdztekus tiek lietoti CYP3A4 substrāti vai CYP3A4 substrātu un beta blokatoru kombinācija. Šie bija vienīgie faktori ar statistiski nozīmīgu ietekmi uz sildenafilā farmakokinētiku pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju. Pacientiem, kas pastāvīgi lietoja CYP3A4 substrātus vai CYP3A4 substrātus kopā ar beta blokatoriem, konstatēta par, attiecīgi, 43% un 66% lielāka ekspozīcija sildenafilam nekā pacientiem, kuri nesaņēma šīs klases medikamentus. Ekspozīcija sildenafilam, lietojot to pa 80 mg trīs reizes dienā, bija 5 reizes lielāka nekā tad, ja tika lietota deva 20 mg trīs reizes dienā. Šis koncentrācijas diapazons atbilst ekspozīcijas pieaugumam, kāds novērots speciālos zāļu mijiedarbības pētījumos ar CYP3A4 inhibitoriem (izņemot spēcīgākos CYP3A4 inhibitorus, kā ketokonazols, itrakonazols, ritonavirs).

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

Veseliem brīvprātīgajiem 6 dienas nozīmējot sildenafil 80 mg trīs reizes dienā vienlaicīgi ar bosetan (mērens CYP3A4, CYP2C9 un iespējams arī CYP2C19 inducētājs) 125 mg divas reizes dienā (vienmērīgas koncentrācijas apstākļos), sildenafil ACU samazinājās par 63%. Jāievēro piesardzība vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Sildenafilā efektivitāte rūpīgi jānovēro pacientiem, kuri līdztekus lieto stiprus CYP3A4 inducētājus, piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, asinszāle un rifampicīns.

Kombinācijā ar HIV proteāžu inhibitoru ritonaviru, kurš ir ļoti spēcīgs P450 inhibitors, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā) pievienojot sildenafilu (atsevišķu 100 mg devu), sildenafilā C_{max} pieauga par 300% (4 reizes) un sildenafilā plazmas AUC – par 1000% (11 reizes). Pēc 24 stundām sildenafilā koncentrācija vēl arvien bija ap 200 ng/ml, kamēr, lietojot sildenafilu vienu pašu, tā ir ap 5 ng/ml. Tas atbilst zināmajam faktam, ka ritonaviram piemīt izteikta iedarbība uz ļoti daudziem P450 substrātiem. Ņemot vērā šos farmakokinētiskos rezultātus, sildenafilā kombinācija ar ritonaviru pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Līdztekus HIV proteāžu inhibitoram sakvinaviram (CYP3A4 inhibitors) tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (1200 mg trīs reizes dienā) ieņemot sildenafilu (atsevišķu 100 mg devu), palielinājās sildenafilā C_{max} par 140% un plazmas AUC – par 210%. Sakvinavira farmakokinētiku sildenafilā neietekmēja.

Ieņemot vienu, atsevišķu, 100 mg lielu sildenafilā devu vienlaicīgi ar eritromicīnu, specifisku CYP3A4 inhibitoru, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas), sildenafilā sistēmiskā ekspozīcija (AUC) pieauga par 182%. Pētījumos ar brīvprātīgiem veseliem vīriešiem tika konstatēts, ka azitromicīnam (500 mg dienā 3 dienas pēc kārtas) nav nekādas ietekmes uz sildenafilā AUC, C_{max} , T_{max} , eliminācijas ātruma konstanti vai uz sekojošo sildenafilā un tā galvenā cirkulējošā metabolīta eliminācijas pusperiodu. Cimetidīns (800 mg), citohroma P450 inhibitors un nespecifisks CYP3A4 inhibitors, pēc 50 mg sildenafilā ieņemšanas veseliem brīvprātīgajiem izraisīja par 56% augstāku sildenafilā koncentrāciju plazmā.

Spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, kā ketokonazolam un itrakonazolam, sagaidāmais efekts ir līdzīgs kā ritonaviram (skatīt apakšpunktu 4.3). Vidējas iedarbības CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, klaritromicīns, telitromicīns un nefazodons) sagaidāmais efekts ir starp ritonavira un mērenas

iedarbības CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, sakvinavirs/eritromicīns), kas pieņemams kā ekspozīcijas pieaugums par septiņām reizēm. Tādēļ, lietojot vidējas iedarbības CYP3A4 inhibitorus, ieteicama devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientu populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka beta blokatoru līdztekus lietošana kombinācijā ar CYP3A4 substrātiem var radīt papildus sildenafilā ekspozīcijas pieaugumu salīdzinājumā ar vienīgi CYP3A4 substrātu lietošanu.

Greipfrūtu sula, kas ir zarnu sienā norisošā CYP3A4 metabolisma vājš inhibitors, var izraisīt mērenu sildenafilā koncentrācijas pieaugumu plazmā.

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

Perorālo kontraceptīvo līdzekļu (etinilestradiols 30 µg un levonorgestrels 150 µg) vienlaikus lietošana neietekmēja sildenafilā farmakokinētiku.

Nikorandils ir kalcija kanālu aktivatora un nitrāta hibrīds. Nitrāta komponenta dēļ tas var iesaistīties izteiktā mijiedarbībā ar sildenafilu.

Sildenafilā ietekme uz citiem medikamentiem

Pētījumi in vitro:

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

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

Pētījumi in vivo

Lietojot sildenafilu (50 mg) kombinācijā ar tolbutamīdu (250 mg) vai varfarīnu (40mg), nozīmīga mijiedarbība nav konstatēta, lai gan abu savienojumu metabolisms noris ar CYP2C9 piedalīšanos.

Sildenafilam nav būtiska efekta uz atorvastatīna ekspozīciju (AUC pieaugums 11%), liecinot, ka sildenafilam nav klīniski nozīmīgas iedarbības uz CYP3A4.

Starp sildenafilu (vienu 100 mg devu) un acenokoumarolu nekāda mijiedarbība nav novērota.

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

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

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgiem sildenafilis vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (80 mg trīs reizes dienā) par 50% paaugstinājās bostan AUC (125 mg divas reizes dienā). Jāievēro piesardzība vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Speciālā mijiedarbības pētījumā, amlodipīnu lietojošiem hipertensijas pacientiem līdztekus lietojot sildenafilu (100 mg), novērots sistoliskā asinsspiediena papildpazeminājums klinostazē par 8 mmHg. Attiecīgais diastoliskā asins spiediena papildu pazeminājums klinostazē 7 mmHg. Šī papildu pazemināšanās bija līdzvērtīga asins spiediena pazeminājumam, kādu novēroja veselīgiem brīvprātīgajiem, kas saņēma sildenafilu vienu pašu.

Trīs specifiskos zāļu mijiedarbības pētījumos pacienti ar labdabīgo prostatas hiperplāziju (LPH), kas stabilizēta ar doksazosīna terapiju, saņēma alfa blokatoru doksazosīnu (4 mg un 8 mg) kombinācijā ar sildenafilu (25 mg, 50 mg vai 100 mg). Šajās pētījuma populācijās konstatēts vidējais sistoliskā un diastoliskā asins spiediena papildu pazeminājums guļus stāvoklī, attiecīgi, par 7/7 mmHg, 9/5 mmHg un 8/4 mmHg un vidējais asins spiediena papildu pazeminājums vertikālā stāvoklī – par 6/6 mmHg,

11/4 mmHg un 4/5 mmHg. Ar doksazosīna terapiju stabilizētiem pacientiem vienlaikus lietojot sildenafilu un doksazosīnu, reti saņemti ziņojumi par simptomātisku posturālu hipotensiju. Ziņojumos tika minēts reibonis un viegls apskurbums, taču nebija norādes par ģīboni. Sildenafilu lietošana līdztekus terapijai ar alfa blokatoriem dažiem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

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

Sildenafilam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz perorālo kontraceptīvo līdzekļu (etinilestradiols 30 µg un levonorgestrels 150 µg) līmeni plazmā.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav datu par sildenafilu lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota tieša vai netieša kaitīga ietekme uz grūtniecību un embrionālo/augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem norādīja toksicitāti uz postnatālo attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3).

Datu trūkuma dēļ, Revatio grūtniecēm lietojams vien absolūtas nepieciešamības gadījumā. Nav zināms, vai sildenafilis nokļūst mātes pienā. Revatio nav lietojams mātēm, kas baro bērnu no krūts.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sildenafilu klīniskajos pētījumos bijuši ziņojumi par reiboņiem un redzes traucējumiem, tādēļ pacientiem jāzina, kā viņi reaģē uz Revatio, iekams tie vada automašīnu vai strādā ar mehāniskām iekārtām. Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Pivotālā, placebo kontrolētā pētījumā par Revatio lietošanu pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, 207 pacienti saņēma Revatio devas no 20 mg līdz 80 mg trīs reizes dienā un 70 pacienti saņēma placebo. Ārstēšanās ilga 12 nedēļas. 259 pacienti, kas nobeidza centrālo pētījumu, turpināja dalību ilglaicīgā pētījuma pagarinājumā. Pētītas līdz 80 mg lielas devas trīs reizes dienā, kas 4 reizes pārsniedz ieteikto devu 20 mg trīs reizes dienā (149 pacienti ārstēti vismaz 1 gadu, 101 pacients saņēma 80 mg trīs reizes dienā). Zāļu lietošanas pārtraukšanas kopējais biežums pacientiem, kurus ārstēja ar sildenafilu rekomendējamo dienas devu 20 mg trīs reizes dienā bija zems (2,9%) un tāds pats kā placebo grupā (2,9%).

Placebo kontrolētā pētījumā par Revatio lietošanu, pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, kā papildlīdzeklis tika lietots intravenozi ievadāmais epoprostenols. 134 pacienti saņēma Revatio (fiksētu devu titrēšanā sākot ar 20 mg, 40 mg un tad 80 mg trīs reizes dienā) un epoprostenolu un 131 pacients saņēma placebo un epoprostenolu. Ārstēšanas ilgums bija 16 nedēļas. Zāļu pārtraukšanas kopējais biežums blakusparādību dēļ pacientiem, kurus ārstēja ar sildenafilu/epoprostenolu bija 5,2%, salīdzinot ar placebo/epoprostenola ārstētiem pacientiem bija 10,7%. No jauna ziņotas zāļu blakusparādības, kuras biežāk novēroja sildenafilu/epoprostenola grupā bija asins pieplūde acīs/sarkanās acis, neskaidra redze, aizlikts deguns, svīšana naktīs, muguras sāpes un sausa mute. Zināmās blakusparādības, tādas kā galvassāpes, pietvīkumu, sāpes locekļos un tūska, biežāk novēroja pacientiem ārstētiem ar sildenafilu/epoprostenolu, nekā pacientiem, kuri saņēma placebo/epoprostenolu.

Divos placebo kontrolētos pētījumos blakusparādību smagums galvenokārt bija viegls līdz mērens. Visbiežāk ziņotās blakusparādības (vairāk vai vienāds ar 10%), kas Revatio lietojošiem pacientiem

radās biežāk nekā placebo lietojošiem pacientiem, bija galvas sāpes, pietvīkums, dispepsija, caureja un sāpes locekļos.

Zemāk esošajā blakusparādību tabulā, kuras novēroja >1% ar Revatio ārstēto pacientu grupā un Revatio pivotāla pētījumā vai Revatio kombinēto datu placebo kontrolētos pētījumos, tās bija daudz biežāk sastopamas (>1% starpība), kas tika noteiktas ārstējot pulmonālo arteriālo hipertensiju, saņemot devas 20, 40 vai 80 mg trīs reizes dienā. Blakusparādības ir norādītas zemāk esošajā tabulā pēc sadalījuma klasēs un biežuma (ļoti bieži (>1/10), bieži (≥1/100, <1/10), retāk (≥1/1000, <1/100 un nav zināmas (nav iespējams noteikt no esošajiem datiem)). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Pēcreģistrācijas iegūtie ziņojumi tabulā attēloti kursīvā.

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Zāļu blakusparādības |
|--|---|
| Infekcijas un parazītozes Bieži | Celulīts, gripa, sinusīts |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Bieži | Anēmija |
| Metabolisma un barošanās traucējumi Bieži | Šķidruma retence |
| Psihiskie traucējumi Bieži | Bezmiegs, nemiers |
| Nervu sistēmas traucējumi Ļoti bieži Bieži | Galvassāpes Migrēna, tremors, parestēzija, dedzināšanas sajūta, hipoestēzija |
| Acu slimības Bieži Retāk | Tīklenes hemorāģija, redzes traucējumi, neskaidra redze, fotofobija, hromatopsija, cianopsija, acu iekaisums, asins pieplūdums acīs/sarkanās acis, Redzes asuma zudums, diplopija, traucējošas sajūtas acīs |
| Ausu un labirinta bojājumi Bieži | Vertigo |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi Ļoti bieži | Pietvīkums |
| Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži | Bronhīts, rinīts, deguna asiņošana, klepus, aizlikts deguns |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži Bieži | Caureja, dispepsija Gastrīts, gastroenterīts, gastroezofageāls refluksa slimība, hemoroīdi, vēdera izplešanās, sausa mute |
| Ādas un zemādas audu bojājumi Bieži | Alopēcija, eritēma, svīšana naktīs <i>Izsitumi uz ādas</i> |

Nav zināmi

Skeleta-muskuļu un saistaudus sistēmas

bojājumi

Ļoti bieži

Bieži

Sāpes locekļos

Mialģija, sāpes mugurā

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

Retāk

Ginekomastija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas

vieta

Bieži

Drudzis

Pēcreģistrācijas uzraudzības kārtībā ar nezināmu biežumu ziņots arī par blakusparādībām/reakcijām, kas novērotas pacientiem, ieskaitot vīriešus ar erektilo disfunkciju (VED), kuri lieto sildenafilu:
Acu slimības: nearerītiska išēmiskā priekšējā optiskā neiropatija (NIPON), tīklenes asinsvadu oklūzija un redzes lauka defekti.

4.9 Pārdozēšana

Pētījumos ar brīvpātīgiem, lietojot atsevišķas, līdz 800 mg lielas devas, novērotas tādas pašas blakusparādības kā, lietojot mazākas devas, taču tās radās biežāk un bija izteiktākas. Lietojot atsevišķas, 200 mg lielas devas, pieauga blakusparādību (galvas sāpju, pietvīkuma, reiboņa, dispepsijas, deguna gļotādas tūskas, redzes traucējumu) biežums.

Pārdozēšanas gadījumos jāveic attiecīgie dzīvības funkcijas uzturošie standarta pasākumi. Nav sagaidāms, ka dialīze varētu paātrināt sildenafilā klīrensu, jo tas spēcīgi saistās ar plazmas olbaltumvielām un netiek izvadīts ar urīnu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāļu preparāti erektilās disfunkcijas ārstēšanai, ATĶ kods: G04B E03

Šis medicīniskais produkts ir reģistrēts pēc shēmas, kas nosaukta par „reģistrāciju ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka Jūsu reti sastopamās slimības dēļ nevar iegūt pilnīgu informāciju par šī medicīniskā produkta lietošanas ieguvumu un risku.

Eiropas zāļu aģentūra (EMA) pārskatīs jauno informāciju par produktu katru gadu un zāļu apraksts tiks papildināts, ja nepieciešams.

Sildenafilis ir spēcīgs un selektīvs cikliskā guanozīnmonofosfāta (cGMP) specifiskās 5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitors, enzīma, kura ietekmē noris cGMP degradācija. Bez šī enzīma atrašanās dzimumlocekļa briedumķermenī, PDE5 atrodas arī plaušu asinsvados. Tādējādi sildenafilis palielina cGMP daudzumu plaušu asinsvadu gludo muskuļu šūnās, tās atslābinot. Pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju tas var izraisīt selektīvu vazodilatāciju plaušu asinsvados un, mazākā mērā, sistēmisku vazodilatāciju.

Pētījumos *in vitro* noskaidrots, ka sildenafilis selektīvi iedarbojas uz PDE5. Tā iedarbība uz PDE5 ir daudzkārt spēcīgāka nekā uz citām zināmajām fosfodiesterāzes formām. Tā desmit reizi pārsniedz iedarbību uz PDE6, kas piedalās gaismas pārvadē tīklenē. Tā ir 80 reizes spēcīgāka nekā iedarbība uz PDE1 un 700 reizes spēcīgāka nekā uz PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 un 11. Un, jo īpaši svarīgi, sildenafilis darbojas vairāk nekā 4000 reizi selektīvāk uz PDE5 nekā uz PDE3, cAMP specifisko fosfoesterāzes izoformu, kas piedalās sirds kontraktilitātes regulācijā.

Sildenafilis izraisa vieglu un pārejošu asins spiediena pazemināšanos, kas vairākumā gadījumu klīniski neizpaužas. Pacientiem ar sistēmisku hipertensiju pēc pastāvīgas sildenafilā lietošanas pa 80 mg trīs reizes dienā sistoliskais un diastoliskais asins spiediens salīdzinājumā ar sākumstāvokli pazeminājās vidēji par, attiecīgi, 9,4 mmHg un 9,1 mmHg. Pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju pēc pastāvīgas sildenafilā lietošanas pa 80 mg trīs reizes dienā novērots mazāk izteikts efekts uz asins spiediena samazināšanos (sistoliskais un diastoliskais spiediens bija pazeminājies par 2 mmHg). Ieteicamā devā 20 mg trīs reizes dienā, nav novērota sistoliskā vai diastoliskā asins spiediena samazināšanās.

Atsevišķas, līdz 100 mg lielas sildenafilā devas veselīgiem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG. Nav ziņots, ka pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, pastāvīgi lietojot sildenafilu pa 80 mg trīs reizes dienā, būtu konstatētas klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG.

Pētījumā par vienas atsevišķas, 100 mg lielas, perorālas sildenafilā devas hemodinamiskiem efektiem 14 pacientiem ar smagu koronāro artēriju slimību (KAS) (stenoze >70% vismaz vienā koronārajā artērijā) novērots sistoliskā un diastoliskā asins spiediena pazeminājums guļus vidēji par 7% un 6% salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Vidējais sistoliskais asins spiediens plaušu asinsritē bija pazeminājies par 9%. Pētījumā pierādīts, ka sildenafilis neietekmē sirds izviedi un nepasliktina asins plūsmu stenozētajās koronārajās artērijās.

Dažiem pacientiem 1 stundu pēc 100 mg devas lietošanas, izmantojot *Farnsworth-Munsell* 100 nokrāsu testu, konstatēja vieglus un pārejošus krāsu (zilās/zaļās) izšķiršanas spējas traucējumus, bet 2 stundas pēc devas nekāda iedarbība vairs nebija konstatējama. Uzskata, ka šīs krāsu izšķiršanas spējas pārmaiņas ir saistītas ar PDE6 inhibīciju, tādējādi ietekmējot gaismas pārvadīšanas kaskādi tīklenē. Sildenafilis redzes asumu un kontrasta jutīgumu neietekmē. Nelielā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar dokumentētu agrīnu, ar vecumu saistītu makulas deģenerāciju (n=9) sildenafilis (atsevišķa 100 mg deva) būtiski neietekmēja redzes testus (redzes asums, Amslera režģis, krāsu izšķiršana luksofora simulācijas testā, Hamfrija perimetrs un fotostress).

Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju (PAH)

Veikts randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 278 pacienti ar primāru pulmonālu hipertensiju, saistaudu slimības izraisītu PAH un pēc iedzītas sirdskaites operācijas attīstījušos PAH. Pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo, sildenafilis 20 mg, sildenafilis 40 mg vai sildenafilis 80 mg trīs reizes dienā. No 278 randomizētiem pacientiem 277 saņēma vismaz 1 pētījuma preparāta devu. Pētījuma populāciju veidoja 68 vīrieši (25%) un 209 sievietes (75%), kuru vidējais vecums bija 49 gadi (diapazons: 18–81 gads) un pirms pētījuma 6 minūšu iešanas testā noietais attālums bija no 100 līdz 450 metriem, ieskaitot (vidēji: 344 metri). 175 iekļautiem pacientiem (63%) bija diagnosticēta primāra pulmonāla hipertensija, 84 (30%) bija diagnosticēta saistaudu slimības izraisīta PAH un 18 (7%) pacientiem bija diagnosticēta pēc iedzītas sirdskaites operācijas attīstījusies PAH. Lielākā daļa pacientu sākotnēji bija ar PVO II funkcionālo klasi (107/277, 39%) vai III (160/277, 58%) ar vidējo sākotnējo 6 minūšu laikā noieto attālumu attiecīgi 378 metri un 326 metri; mazāk pacientu bija ar I klasi (1/277, 0,4%) vai IV (9/277, 3%). Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem kreisā ventrikula izviedes frakcija bija <45% vai kreisā ventrikula saīsināšanās frakcija bija <0,2.

Sildenafilis (vai placebo) tika pievienots līdzšinējai pacientu terapijai, kas varēja sastāvēt no antikoagulantu, digoksīna, kalcija kanālu blokatoru, diurētiku vai skābekļa kombinācijas. Nebija atļauts papildus terapijā lietot prostaciklīnu, prostaciklīna analogus un endotelīna receptoru antagonistus, kā arī izmantot arginīna piedevu. Pacienti, kuriem bosetāna terapija bija neveiksmīga, tika izslēgti no pētījuma.

Primārais efektivitātes galapunkts bija 6 minūšu iešanas testa rezultāti pētījuma 12.nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Visās 3 sildenafilā grupās tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6 minūšu laikā noietā attāluma pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. Attiecībā pret placebo koriģēts, šis pieaugums bija 45 metri (p<0,0001), 46 metri (p<0,0001) un 50 metri (p<0,0001) attiecīgi sildenafilā 20 mg, 40 mg un 80 mg grupās. Būtiskas atšķirības starp dažādu sildenafilā devu efektivitāti nebija.

Spēja noiet lielāku attālumu izpaudās pēc 4 ārstēšanās nedēļām, un šis efekts pētījuma 8. un 12. nedēļā bija saglabājies. Rezultāti apakšgrupās, pēc iešanas distances sākumstāvokļa, etioloģijas (primāra un saistaudu slimības izraisīta PAH), PVO funkcionālās klases, dzimuma, rases, lokalizācijas, vidējā pulmonālā arteriālā spiediena (mPAP) un PVRI, bija kopumā līdzvērtīgi.

Visās sildenafilā grupās salīdzinājumā ar placebo grupu pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP). 20 mg sildenafilā trīs reizes dienā placebo koriģētais terapijas efekts bija $-2,7$ mmHg ($p=0,04$). Nebija liecības, ka sildenafilā 20 mg efektivitāte atšķirtos no augstākām testētām devām. Lietojot sildenafilā 20 mg trīs reizes dienā, pulmonālās vaskulārās rezistences (PVR) vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa bija 122 dini.sek/cm⁵. PVR procentuālais samazinājums (11,2%) 12. nedēļā, lietojot sildenafilā 20 mg, bija salīdzinoši lielāks nekā sistēmiskās vaskulārās rezistences (SVR) samazinājums (7,2%). Sildenafilā ietekme uz mirstību nav zināma.

Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar PAH (kad lietots kombinācijā ar epoprostenolu)

Veikts randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 267 pacienti ar PAH, kuru stāvoklis tika stabilizēts ar intravenozi ievadāmu epoprostenolu. PAH pacientu grupā tika iekļauti ar primāro pulmonālo arteriālo hipertensiju (212/267, 79%) un saistaudu slimības izraisītu PAH (55/267, 21%). Iekļaujot pētījumā, lielākā daļa pacientu bija ar PVO II funkcionālo klasi (168/267, 26%) vai III (175/267, 66%); daži pacienti bija ar I klasi (3/267, 1%) vai IV (16/267, 6%); daži pacienti (5/267, 2%), kuriem PVO klase nebija zināma. Pacienti bija randomizēti sildenafilā vai placebo grupā (fiksētu devu titrēšanā sākot ar 20 mg, 40 mg un tad 80 mg trīs reizes dienā), kad tika lietota kombinācija ar intravenozi ievadāmu epoprostenolu.

Primārais efektivitātes galapunkts 6 minūšu iešanas testā mainījās no sākumstāvokļa 16.nedēļā. Sildenafilā grupā tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6 minūšu laikā noietā attāluma pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. 26 m iešanas distances testā vidējais placebo koriģētais pieaugums bija sliktāks nekā sildenafilā grupā (95% CI: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Iekļaujot pētījumā, pacientiem, kuriem iešanas distance bija >325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 38,4 metri bija sildenafilā grupā; pacientiem, kuriem iešanas distance bija <325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 2,3 metri bija placebo grupā. Pacientiem ar primāro PAH ārstēšanas efekts bija 31,1 metri salīdzinot ar saistaudu slimības izraisītu PAH bija 7,7 metri. Atšķirība randomizēto apakšgrupu rezultātā varēja rasties nejauši, ņemot vērā ierobežoto pacientu skaitu.

Sildenafilā grupā salīdzinājumā ar placebo grupu pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP). Vidējais placebo koriģētais terapijas efekts $-3,9$ mmHg bija labāks sildenafilā grupā (95% CI: $-5,7$, $-2,1$) ($p=0,00003$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija:

Sildenafilā absorbcija noris strauji. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 līdz 120 minūšu laikā (vidēji 60 minūtēs), ja medikamentu lieto iekšķīgi tukšā dūšā. Absolūtā perorālā biopieejamība ir vidēji 41% (diapazonā no 25–63%). Lietojot sildenafilu iekšķīgi pa 20 līdz 40 mg trīs reizes dienā, tā AUC un C_{max} pieaug proporcionāli devai. Lietojot perorālas devas 80 mg trīs reizes dienā, sildenafilā līmenis plazmā pieaug vairāk nekā proporcionāli devai. Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem pēc sildenafilā 80 mg trīs reizes dienā lietošanas perorālā biopieejamība vidēji bija 43% (90% CI: 27% - 60%) augstāka salīdzinājumā ar zemākām devām.

Lietojot sildenafilu maltītes laikā, tā absorbcijas ātrums krītas un T_{max} pagarinās vidēji par 60 minūtēm un C_{max} samazinās vidēji par 29%, tomēr absorbcijas apmērs būtiski netika ietekmēts (AUC samazinājās par 11%).

Izplatība organismā:

Sildenafilā vidējais izplatības tilpums stabilā stāvoklī (V_d) ir 105 l, kas liecina par izplatīšanos audos. Lietojot iekšķīgi 20 mg trīs reizes dienā, sildenafilā maksimālā kopējā koncentrācija plazmā vidēji ir aptuveni 113 ng/ml. Sildenafilā un tā galvenais cirkulējošais N-desmetil metabolīts aptuveni 96% saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanās ar olbaltumvielām nav atkarīga no medikamenta koncentrācijas.

Metabolisms:

Sildenafilu noārda galvenokārt aknu mikrosomu izoenzīmi CYP3A4 (galvenais ceļš) un CYP2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš). Galvenais asinsritē cirkulējošais metabolīts rodas sildenafilā N-desmetilācijas rezultātā. Šim metabolītam piemīt tāds pats selektivitātes profils pret fosfodiesterāzēm kā sildenafilam, un tā iedarbības spēks uz PDE5 *in vitro* ir aptuveni 50% no sildenafilā iedarbības spēka. N-desmetil metabolīts tiek tālāk metabolizēts, tā terminālās eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4 stundas. Pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju lietojot sildenafilu 20 mg trīs reizes dienā, N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā ir aptuveni 72% (nodrošinot 36% no sildenafilā farmakoloģiskās darbības). Kādā mērā tas nosaka medikamenta efektivitāti, nav zināms.

Izvadīšana:

Sildenafilā kopējais klīrenss no organisma ir 41 l/h ar eliminācijas pusperiodu terminālā fāzē 3–5 stundas. Pēc perorālas vai intravenozas ievadīšanas sildenafilā tiek izvadīts metabolītu veidā galvenokārt ar izkārnījumiem (aptuveni 80% no perorāli ievadītās devas) un mazāk ar urīnu (aptuveni 13% no perorāli ievadītās devas).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Gados vecāki cilvēki:

Veseliem, gados vecākiem (65 gadi vai vecāki) brīvprātīgajiem konstatēja samazinātu sildenafilā klīrensu, rezultātā sildenafilā un tā aktīvā N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā bija par aptuveni 90% augstāka nekā gados jaunākiem (18-45 gadi) veseliem brīvprātīgajiem. Attiecīgais brīvā sildenafilā līmenis plazmā bija par 40% augstāks, jo ar vecumu mainās saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

Nieru mazspēja:

Brīvprātīgajiem ar vieglas vai mērenas pakāpes (kreatinīna klīrenss = 30–80 ml/min) nieru mazspēju sildenafilā farmakokinētika pēc atsevišķas 50 mg devas ieņemšanas bija neizmainīta. Brīvprātīgajiem ar izteiktu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) sildenafilā klīrenss bija samazināts, kas izpaudās kā AUC un C_{max} pieaugums par, attiecīgi, 100% un 88% salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez nieru bojājuma. Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un C_{max} rādītāji subjektiem ar izteiktu nieru bojājumu bija ievērojami lielāki, pieaugot, attiecīgi, par 200% un 79% salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu nieru funkciju.

Aknu mazspēja:

Brīvprātīgajiem ar vieglas vai vidējas pakāpes aknu cirozi (A un B klases pēc *Child-Pugh*) sildenafilā klīrenss bija samazināts, kā rezultātā, salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez aknu bojājuma, viņiem bija palielināts AUC (84%) un C_{max} (47%). Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un C_{max} rādītāji subjektiem ar cirozi bija ievērojami lielāki, pieaugot, attiecīgi, par 154% un 87% salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu aknu funkciju. Pacienti ar smagiem aknu funkciju traucējumiem sildenafilā farmakokinētika nav pētīta.

Populācijas farmakokinētika:

Pacienti ar pulmonālo arteriālo hipertensiju pētāmo devu robežās 20–80 mg trīs reizes dienā vidējās koncentrācijas vienmērīgas izplatības fāzē bija par 20–50% augstākas nekā veselīgiem brīvprātīgajiem. C_{min} , salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem, bija divas reizes lielāks. Abi šie rezultāti liecina, ka pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem ir mazāk intensīvs sildenafilā klīrenss un/vai lielāka perorālā biopieejamība.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskie pētījumi, kas ietvēra vispārpieņemtos farmakoloģiskās drošības, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes un karcinogēniskas iespējamības, reproduktīvos un embrionālos/augļa attīstības pētījumus, nekādu īpašu risku cilvēkam neatklāja.

Žurku mazuļiem, kas bija pre- un postnatāli ārstēti ar 60 mg/kg sildenafilā, ekspozīcijā, kas ir aptuveni piecdesmit reizes lielāka nekā ekspozīcija cilvēkam, lietojot 20 mg trīs reizes dienā, tika novērots samazināts metiena lielums, samazināts mazuļa svars 1. dienā un samazināta 4-dienu dzīvildze. Šie efekti tika atzīmēti ekspozīcijās, kas bija pietiekoši pārākas par maksimālo ekspozīciju cilvēkiem, tā norādot par mazu saistību ar klīnisko pielietojumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes sastāvā:
mikrokristāliska celuloze
kalcija hidrogēnfosfāts (bezūdens sāls)
nātrijs kroskarmeloze
magnija stearāts

Tabletes apvalkā:
hipromeloze
titāna dioksīds (E171)
laktozes monohidrāts
glicerola triacetāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH blisteri ar 90 tabletēm (katrā plāksnītē 15 tabletes).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/318/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2005. gada 28. oktobris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2007

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu>

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I)
ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**
- C. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, KAS JĀIZPILDA REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS (-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer PGM
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Poce sur Cisse
Francija

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

C. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, KAS JĀIZPILDA REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāizpilda sekojošā pētījumu programma noteiktajā laika posmā, un tās rezultāti būs par pamatu ikgadējai ieguvumu/riska profila novērtēšanai.

Klīniskie aspekti:

- Pagarināt noritošus pētījumus A1481142 (tikai sildenafilis) un A1481153 (sildenafilis-epoprostenols), lai iegūtu papildu datus par mirstību sildenafilis ilgtermiņa lietošanā PAH pacientiem; nodrošinot pētījumu datus attiecīgi 2007. gada 3. kvartālā un 2010. gada 3. kvartālā.
- Jāievieš riska menedžmenta plāns (RMP), sekojot specifiskiem drošības jautājumiem, ieskaitot deguna asiņošanu un redzes traucējumus. Farmakovigilances plānam jā sastāv no uzlabota farmakovigilances un drošības ziņojuma par noritošiem un plānotajiem klīniskajiem pētījumiem. Pārskatītu RMP versiju jāsaņem līdz 2005. gada 3. kvartāla beigām un jābūt ietvertiem RMP izpildes datiem.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA VAI, JA ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NAV, UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS/KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REVATIO 20 mg apvalkotās tabletes
Sildenafil

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I)

Katra tablete satur 20 mg sildenafilā (citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/318/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

REVATIO 20 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
TIEŠAIS IEPAKOJUMS/BLISTERS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REVATIO 20 mg
Sildenafil

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJIEM
REVATIO 20 mg apvalkotās tabletes
Sildenafil citrate

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā var uzzināt:

1. Kas ir Revatio un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Revatio lietošanas
3. Kā lietot Revatio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Revatio
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR REVATIO UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Revatio pieder pie medikamentu grupas, ko sauc par 5. tipa fosfodiesterāzes inhibitoriem. Revatio paplašina plaušu asinsvadus, tādējādi pazeminot asinsspiedienu tajos. Revatio lieto, lai ārstētu pulmonālo arteriālo hipertensiju (paaugstinātu spiedienu plaušu asinsvados).

2. PIRMS REVATIO LIETOŠANAS

Nelietojiet Revatio šādos gadījumos:

- ja jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret sildenafilu vai kādu citu Revatio sastāvdaļu.
- ja jūs lietojat nitrātu preparātus vai slāpekļa oksīda donorus, piemēram, amilnitrītu ("uzbudinātājs"). Šīs zāles bieži paraksta sakarā ar stenokardiju (sāpēm krūtīs). Revatio var bīstami pastiprināt šo zāļu darbību. Ja jūs lietojat kādas no šīm zālēm, pastāstiet to savam ārstam. Ja īsti nezināt, kāda veida zāles jūs lietojat, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
- ja jums nesen bijis insults, sirdslēkme vai jums ir smaga aknu slimība vai zems asins spiediens (<90/50 mmHg).
- Ja jūs lietojat medikamentu, kas satur ketokonazolu vai itrakonazolu (sēnīšu infekciju ārstēšanai) vai satur ritonaviru (pret HIV).
- Ja jums sakarā ar nearerītisku išēmisku priekšēju optisko neiropātiju (NIPON) jebkad ir bijis redzes zudums.

Īpaša piesardzība, lietojot Revatio, nepieciešama šādos gadījumos:

Pastāstiet ārstam

- ja jums ir smaga sirds slimība.
- ja jums ir *Retinitis pigmentosa* (reta iedzimta acu slimība).
- ja jums ir sirpjveida anēmija (sarkano asins ķermeņu anomālija), leukēmija (asins vēzis), multiplā mieloma (kaulu smadzeņu vēzis) vai kāda dzimumlocekļa slimība vai deformācija.

- ja jums šobrīd ir kuņģa čūla, asins recēšanas traucējumi (piemēram, hemofilija) vai problēmas ar deguna asiņošanu.
- ja jūsu slimību izraisa nosprostojušies vai sašaurināta vēna plaušās nevis nosprostojušies vai sašaurināta artērija.
- Ja jums ir pēkšņa redzes pasliktināšanās vai zudums, pārtrauciet lietot REVATIO un nekavējoties, konsultējieties ar ārstu.

Īpaši apsvērumi bērniem un pusaudžiem

Revatio neparaksta bērniem un pusaudžiem, jaunākiem par 18 gadiem.

Īpaši apsvērumi pacientiem ar nieru vai aknu slimību

Ja jūs slimojat ar nieru vai aknu slimību, jums tas jāpasaka ārstam, jo var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Citu zāļu lietošana:

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Ja jūs lietojat citu terapiju pulmonālās hipertensijas ārstēšanai, lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam iekams sākat lietot Revatio.

Ja jūs lietojat zāles, kas nomāc asins recēšanu (piemēram, varfarīnu) lūdzu, informējiet jūsu ārstu vai farmaceitu, iekams sākat lietot Revatio.

Ja jūs lietojat zāles, kas satur eritromicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu (antibiotikas, ko lieto noteiktu bakteriālu infekciju ārstēšanai), sakvinavīru (pret CIV) vai nefazodonu (garīgai depresijai), lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam iekams sākat lietot Revatio, jo var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Ja jūs lietojat zāles, kas satur ketokonazolu vai itraconazolu sēnīšu infekcijas ārstēšanai, jūs nedrīkstat lietot Revatio. Revatio var bīstami pastiprināt nitrātu un slāpekļa oksīda donoru, piemēram, amilnitrīta (“uzbudinātāja”) iedarbību. Šos preparātus bieži izmanto stenokardijas ārstēšanā (sāpju novēršanai sirdī). Ja jūs lietojat šāda veida medikamentus, jūs nedrīkstat lietot Revatio.

Ja jūs saņemat ritonavīru CIV infekcijas ārstēšanai, jūs nedrīkstat lietot Revatio.

Ja jūs saņemat alfa blokatoru terapiju, lai ārstētu augstu asins spiedienu vai problēmas, kas saistītas ar prostatu, lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam iekams sākat lietot Revatio.

Revatio lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Revatio var ieņemt ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja esat grūtniece vai domājat, ka jums var būt iestājusies grūtniecība, aprunājieties ar ārstu iekams sākat lietot Revatio. Revatio grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Pārtrauciet zīdīt bērnu un tikai tad sāciet lietot Revatio. Revatio nedrīkst lietot sievietes, kas zīda bērnu, jo nav zināms, vai šīs zāles nokļūst mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Revatio var radīt galvas reibšanu un ietekmēt redzi. Pirms vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, jums jāzina, kā jūs reaģējat uz medikamentu.

Svarīga informācija par kādu no REVATIO sastāvdaļām

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, piemēram, laktozes, pirms lietojat REVATIO, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT REVATIO

Vienmēr lietojiet Revatio tieši tā kā ārsts jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ieteicamā deva ir 20 mg trīs reizes dienā (ar 6–8 stundu intervālu), ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm.

Ja esat lietojis Revatio vairāk nekā noteikts

Jūs nedrīkstat lietot vairāk tablešu nekā norādījis ārsts.

Ja esat ieņēmuši vairāk tablešu nekā jums teikts, sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Revatio

Ja esat aizmirsuši ieņemt Revatio, ieņemiet to, tikko atceraties, un pēc tam turpiniet ieņemt tabletes parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Revatio

Pēkšņa Revatio ārstēšanas pārtraukšana var radīt jūsu simptomu pasliktināšanos. Nepārtrauciet lietot Revatio, ja vien ārsts to jums nav licis darīt. Jūsu ārsts var likt jums samazināt devu dažas dienas pirms pilnīgas lietošanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Revatio var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Klīniskos pētījumos ļoti bieži ziņotās (vairāk kā 1 no 10 pacientiem) blakusparādības bija galvas sāpes, sejas pietūkums, gremošanas traucējumi, caureja un sāpes locekļos.

Citas bieži ziņotās (mazāk par 1 no 10, bet vairāk kā 1 no 100 pacientiem) blakusparādības ietvēra: zemādas infekcija, gripai līdzīgi simptomi, sinusīts, anēmija, šķidruma aizture organismā, miega traucējumi, nemiers, migrēna, trīce, sāpes un durstošas sajūtas, dedzināšanas sajūta, samazināts ādas jutīgums, asiņošana acs mugurējā daļā, redzes pārmaiņas, aizmiglota redze un paaugstināta jutība pret gaismu, krāsu redzes pārmaiņas, acs iekaisums, asins pieplūde acīs/ sarkanas acis, vertigo, bronhīts, deguna asiņošana, deguna tecēšana, klepus, aizlikts deguns, kuņģa iekaisums, gastroenterīts, grēmas, hemoroīdi, vēdera uzpūšanās, sausa mute, matu zudums, ādas apsārtums, svīšana naktīs, muskuļu sāpes, muguras sāpes, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās.

Citas blakusparādības ziņotas retāk (ziņots mazāk kā 1 no 100, bet vairāk kā 1 no 1000 pacientiem), kas ietvēra: samazinātu redzes asumu, redzes dubultošanos, traucējošas sajūtas acīs un krūšu palielināšanos vīriešiem.

Ir saņemti ziņojumi par izsitumiem uz ādas.

Revatio satur tādu pašu aktīvo vielu, sildenafilu, kā Viagra, ko lieto vīriešiem, lai ārstētu vīriešu erektilo disfunkciju (VED). Sildenafilis pieder pie medikamentu grupas, ko sauc par 5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitoriem. Lietojot VED ārstēšanai, reti tika ziņots PED5 inhibitoru, ieskaitot sildenafilu, sekojoši redzes blakusefekti: daļējs, pēkšņs, pārejošs vai paliekošs redzes samazinājums vai tās zudums vienā vai abās acīs.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT REVATIO

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Revatio pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem, vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam. par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Revatio satur

- Aktīvā viela ir sildenafilis (Sildenafil). Katra tablete satur 20 mg sildenafilis (citrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas:
tabletes sastāvā: mikrokristāliska celuloze, kalcija hidroģēnfosfāts (bezūdens sāls), nātrija kroskarmeloze, magnija stearāts;
tabletes apvalkā: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, glicerola triacetāts.

Revatio ārējais izskats un iepakojums:

Revatio apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas tabletes. Tām uz vienas puses ir uzraksts "PFIZER", uz otras "RVT 20". Tabletes ir iepakotas plāksnītēs, kārbīnā ir 90 tabletes (15 tabletes vienā plāksnītē).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Lielbritānija.

Ražotājs:

Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poce-sur-Cisse, Francija.

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België / Belgique / Belgien

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 43 33

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)721 6101 9000

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 7517981-3

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +353 1800 633 363

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

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

Κόσπος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 70 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

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 42 00

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 za svetovanja področja farmaceutske
dejavnosti
Tel: +386/1/52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL
Organizačná zložka
Tel: +421-2-5941 8500

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)1737 331111

Šī lietošanas instrukcija akceptēta 01/2007.

Šis medicīniskais produkts ir reģistrēts pēc shēmas, kas nosaukta par „reģistrāciju ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka Jūsu reti sastopamās slimības dēļ nevar iegūt pilnīgu informāciju par šī medicīniskā produkta lietošanas ieguvumu un risku.

Eiropas zāļu aģentūra (EMA) pārskatīs jauno informāciju par produktu katru gadu un zāļu apraksts tiks papildināts, ja nepieciešams.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu>. Šeit pieejamas arī citas saites par retām slimībām un to ārstēšanu.