



מרץ 2011

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

ברצוננו להודיעך על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של **Revatio tablets** ממרץ 2011:
קו תחתי משמעו תוספת טקסט, קו חוצה משמעו מחיקת טקסט, הדגשה משמעה החמרה.

Sildenafil citrate 20 mg

Indicated for:

For adults > 18 years: Treatment of primary pulmonary hypertension (PPH) pulmonary hypertension (PH) associated with connective tissue disease (CTD) or PH following surgical repair at least 5 years previously of atrial septal defect (ASD) ventricular septal defect (VSD) patent ductus arteriosus (PDA) or aorto-pulmonary window.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:

Special warnings and precautions for use

Caution is advised when phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors are co-administered with alpha-blockers. PDE5 inhibitors, including sildenafil, and alpha-adrenergic blocking agents are both vasodilators with blood pressure lowering effects. When vasodilators are used in combination, an additive effect on blood pressure may be anticipated. In some patients, concomitant use of these two drug classes can lower blood pressure significantly, leading to symptomatic hypotension. In the sildenafil interaction studies with alpha-blockers (see Drug Interactions), cases of symptomatic hypotension consisting of dizziness and lightheadedness were reported. No cases of syncope or fainting were reported during these interaction studies. Consideration should be given to the fact that safety of combined use of PDE5 inhibitors and alpha-blockers may be affected by other variables, including intravascular volume depletion and concomitant use of anti-hypertensive drugs. In order to minimize the potential for developing postural hypotension, patients should be hemodynamically stable on alpha-blocker therapy prior to initiating sildenafil treatment. Physicians should advise patients what to do in the event of postural hypotensive symptoms.

The safety of sildenafil has not been studied in patients with **known hereditary degenerative retinal disorders such as** retinitis pigmentosa (a minority of these patients have genetic disorders of retinal phosphodiesterases), therefore, Revatio should be administered with caution to these patients.

Studies with human platelets indicate that sildenafil potentiates the antiaggregatory effect of sodium nitroprusside in vitro. There is no safety information on the administration of sildenafil to patients with bleeding disorders or active peptic ulceration. Therefore sildenafil should be administered with caution to these patients.

Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

The exposure to sildenafil in patients on CYP3A4 substrates and CYP3A4 substrates plus beta-blockers was 43 % and 66 % higher, respectively, compared to patients not receiving these drug classes.

CYP3A4 inhibitors like clarithromycin, telithromycin and nefazodone are expected to have an effect in between that of ritonavir and CYP3A4 inhibitors like saquinavir or erythromycin, a seven-fold increase in exposure is assumed. Therefore dose adjustments are recommended when using these CYP3A4 inhibitors.

In another study in healthy volunteers, co-administration with the HIV protease inhibitor ritonavir, a potent CYP3A4 inhibitor, at steady state (500 mg b.i.d.) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 300% (4-fold) increase in sildenafil C_{max} and a 1000% (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC. At 24 hours, the plasma levels of sildenafil were still approximately 200 ng/mL, compared to approximately 5 ng/mL when sildenafil was dosed alone. This is consistent with ritonavir's marked effects on a broad range of P450 substrates. **Based on these pharmacokinetic results co-administration of sildenafil with ritonavir is not recommended.**

Concomitant administration of sildenafil to patients taking alpha-blocker therapy may lead to symptomatic hypotension in a few susceptible individuals.

Consistent with its known effects on the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway, sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates, and its co-administration with nitric oxide donors or nitrates in any form is therefore contraindicated

When sildenafil 100 mg oral was co-administered with amlodipine, 5 mg or 10 mg oral, to hypertensive patients, the mean additional reduction on supine blood pressure was 8 mmHg systolic and 7 mmHg diastolic. These additional blood pressure reductions were of a similar magnitude to those seen when sildenafil was administered alone to healthy volunteers.

In a study of healthy volunteers sildenafil at steady state (80 mg three times a day) resulted in a 49.8% increase in bosentan AUC and a 42 % increase in bosentan C_{max} (125 mg twice daily).

Effects on ability to drive and use machines

As dizziness and altered vision were reported in clinical trials with sildenafil, patients should be aware of how they might be affected by Revatio, before driving or operating machinery. The effect of sildenafil on the ability to drive and use machinery has not been studied.

Solution for Injection.

Study A1481262 was a single centre, open label study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of a single intravenous dose of sildenafil (10 mg) administered as a bolus injection to patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) who were stable on oral Revatio 20 mg TID.

A total of 10 PAH subjects enrolled and completed the study. The mean postural changes in systolic and diastolic blood pressure over time were small (< 10 mmHg) and returned towards baseline beyond 2 hours. No symptoms of hypotension were associated with these changes. The mean changes in heart rate were clinically insignificant. Two subjects experienced a total of 3 adverse reactions (flushing, flatulence and hot flush). There was one serious adverse event in a subject with severe ischaemic cardiomyopathy who experienced ventricular fibrillation and death 6 days post study drug; the event was judged to be unrelated to study drug.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

מתי אין להשתמש בתכשיר?

אין להשתמש אם הינך נוטל לסירוגין או באופן רציף ניטריטים אורגנים, ניטריטים אורגנים או תורמי ניטריק אוקסיד בכל צורה שהיא (כגון תרופות מסויימות לטיפול באין-אונות).

אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני תחילת הטיפול

אם הנך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: הלב ו/או כלי דם (כגון: הפרעה בקצב הלב). מיאלומה נפוצה (סרטן של מח העצם)

סכרת

אזהרות:

תחילת השימוש בתכשיר זה מחייבת זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות עד שתוכל/י לדעת כיצד את/ה מושפע מהתכשיר.

תגובות בין תרופתיות:

אם הנך נוטל תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופה אחרת, כולל תרופות הנמכרות ללא מרשם ותוספי תזונה, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי יעילות הנובעים מתגובות בין תרופתיות, במיוחד לגבי תרופות מהקבוצות הבאות: סימטידין (לכיב קיבה), אריתרומיצין, קלריתרומיצין, טליתרומיצין (אנטיביוטיקות), נפזודון (נגד דיכאון), קטוקונזול, איטרקונזול (נגד פטריות), מעכבי HIV פרוטאז (לטיפול באיידס) כגון: סקונוויר, ריטונוור, תרופות מקבוצת חוסמי אלפא (כגון דוקסוזצין), חוסמי בטא, או אמלודיפין המשמשות לטיפול ביתר לחץ דם, נוגדי ויטמין K, בוסנטן. בתקופת הטיפול בתכשיר זה, אין להשתמש בתכשירים המכילים ניטריטים לטיפול באין אונות או לטיפול בתעוקת הלב (אנגינה פקטוריס).

תופעות לוואי:

בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי כגון: כאבים בגפיים או בגב, כאבי שרירים, קשיי נשימה, שיעול, הפרעות בשינה, כאב ראש, אדמומיות בפנים, הפרעות במערכת העיכול (דיספפסיה), שלשול, גודש באף, הפרעות או טשטוש בראייה, סחרחורת, פריחה, רגישות יתר, לחץ דם נמוך, דופק מהיר, פאב עיניים, הקאות, דימום מהאף, חום, שפעת.

העלונים לרופא נשלחו למשרד הבריאות לצורך פרסומם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:
<http://www.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פייזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ
שנקר 9, ת.ד. 12133
הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,

ענת גולדבוים
רוקחת ממונה