

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revatio 20 mg, comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de sildenafil (como citrato). Los comprimidos de Revatio también contienen lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos redondos, blancos, biconvexos, recubiertos con película grabado “PFIZER” en una cara y “RVT 20” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

4.2 Posología y forma de administración

Revatio se administra por vía oral.

El tratamiento sólo debe iniciarse y controlarse por un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. En caso de deterioro clínico, pese al tratamiento con Revatio, deberán considerarse terapias alternativas.

Uso en adultos (≥ 18 años):

La dosis recomendada es de 20 mg tres veces al día. Los comprimidos deben tomarse a intervalos de aproximadamente 6 a 8 horas con o sin alimentos.

Uso en ancianos (≥ 65 años):

No se requiere ajuste de la dosis en ancianos. La eficacia clínica, medida por la prueba de marcha de 6 minutos, puede ser menor en pacientes ancianos.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh clase A y B). Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Revatio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), (ver sección 4.3).

Uso en niños y adolescentes (< 18 años):

La seguridad y eficacia en niños y adolescentes no ha sido estudiada en grandes ensayos clínicos controlados. Por tanto, el uso de sildenafil no se recomienda en estos pacientes.

Interrupción del tratamiento

Datos limitados sugieren que una interrupción abrupta del tratamiento con Revatio no se asocia con un empeoramiento de rebote de la hipertensión arterial pulmonar. No obstante para evitar la posible aparición de un deterioro repentino durante la interrupción, debe considerarse una reducción gradual de la dosis. Se recomienda un estrecho seguimiento durante el periodo de retirada.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos:

Se ha evaluado la administración concomitante de sildenafil y de epoprostenol intravenoso (ver sección 4.8 y 5.1)

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de sildenafil administrado conjuntamente con otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (por ejemplo, bosentan, iloprost) en ensayos clínicos controlados. Por tanto, se recomienda precaución en caso de administración concomitante.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Revatio cuando se administra conjuntamente con otros inhibidores de la PDE5 en pacientes con hipertensión pulmonar arterial.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (ver sección 5.1), sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de sildenafil con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.

Combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (ver sección 4.5).

Revatio está contraindicado en pacientes que han perdido la visión en un ojo debido neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

No se ha estudiado la seguridad de sildenafil en los siguientes subgrupos de pacientes y por tanto su uso está contraindicado: insuficiencia hepática grave, antecedentes de ictus o infarto de miocardio reciente, hipotensión grave (presión sanguínea < 90/50 mmHg) al inicio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la eficacia de Revatio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (grado funcional IV). Si la situación clínica se deteriora, deben reconsiderarse las terapias que se recomiendan inicialmente en las etapas más graves de la enfermedad (por ejemplo, epoprostenol) (ver sección 4.2).

No se ha establecido el balance riesgo/beneficio de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada de grado I. No se han realizado estudios en formas relacionadas de hipertensión arterial pulmonar excepto las relacionadas con enfermedad del tejido conjuntivo y reparación quirúrgica.

La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como *Retinitis pigmentosa* (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y por tanto no se recomienda su uso.

En general, cualquier ajuste de dosis debe realizarse sólo tras una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo. Debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día cuando sildenafil se administra concomitantemente a pacientes que están recibiendo inhibidores de potencia media del CYP3A4 como eritromicina o saquinavir. Se recomienda un ajuste de dosis a 20 mg una vez al día en caso de administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 de potencia intermedia como claritromicina, telitromicina y nefazodona. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, ritonavir) con sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada (ver sección 4.3). Pueden ser necesarios ajustes de dosis de sildenafil cuando se administra concomitantemente con inductores del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Al prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes pueden verse afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por sildenafil, por ejemplo pacientes con hipotensión, con depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo (ver sección 4.4).

Sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos, por tanto el uso concomitante de Revatio con nitratos está contraindicado (ver sección 4.3).

En el seguimiento post-comercialización de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se ha informado la asociación temporal del uso del sildenafil con acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovascular anteriores. Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Sildenafil debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis carvernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con enfermedades que les pueden predisponer a sufrir priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Se han comunicado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5. Debe advertirse a los pacientes que en el caso de un defecto visual repentino, dejen de tomar REVATIO y consulten inmediatamente con un médico (ver sección 4.3).

Se recomienda precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que reciben un alfa-bloqueante dado que la administración concomitante puede producir hipotensión postural en pacientes sensibles (ver sección 4.5). Antes de iniciar el tratamiento con sildenafil, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes, a fin de minimizar el potencial para desarrollar hipotensión postural. Los médicos deben indicar a los pacientes qué hacer en caso de que experimenten síntomas de hipotensión postural.

Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico *in vitro*. No existen datos de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil se debe administrar a estos pacientes sólo tras la evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo.

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina K, especialmente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo.

No se dispone de información con sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad pulmonar venosa oclusiva. No obstante, se han comunicado casos de edema pulmonar con amenaza de muerte cuando se han utilizado vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en estos pacientes. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar cuando se administra sildenafil a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad venosa oclusiva asociada.

En el recubrimiento del comprimido se incluye lactosa monohidratada. Los pacientes con un raro problema hereditario de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sildenafil

Estudios in vitro:

El metabolismo de sildenafil está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de sildenafil y los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar el aclaramiento de sildenafil.

Estudios in vivo:

El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos en hipertensión arterial pulmonar, indicó una reducción del aclaramiento de sildenafil y/o un aumento de la biodisponibilidad oral cuando se administró concomitantemente con sustratos del CYP3A4 y con la combinación de sustratos del CYP3A4 y beta-bloqueantes. Estos fueron los únicos factores con un impacto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar arterial. La exposición a sildenafil en pacientes que recibían sustratos del CYP3A4 y sustratos del CYP3A4 junto con beta-bloqueantes fue un 43% y un 66% mayor, respectivamente, comparada con la de pacientes que no recibían este tipo de medicamentos. La exposición a sildenafil fue 5 veces mayor con una dosis de 80 mg tres veces al día, en comparación a la exposición obtenida con la dosis de 20 mg tres veces al día. Este intervalo de concentración cubre el aumento en la exposición a sildenafil observada en los estudios de interacción diseñados específicamente con inhibidores del CYP3A4 (excepto con los inhibidores más potentes del CYP3A4, por ejemplo ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

Los inductores del CYP3A4 parecen tener un impacto substancial sobre la farmacocinética de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, que ha sido confirmado en un estudio de interacción in vivo con el inductor del CYP3A4, bosentan.

La administración concomitante de 125mg de bosentan (un inductor moderado CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) dos veces al día con 80mg de sildenafil tres veces al día (en estado de equilibrio) administrados de forma concomitante durante 6 días en voluntarios sanos produjo una reducción del 63% de el ABC de sildenafil. En caso de administración concomitante se recomienda precaución.

En aquellos pacientes que utilizan inductores potentes del CYP3A4, como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan y rifampicina, debe vigilarse estrechamente la eficacia de sildenafil.

La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que es un potente inhibidor del citocromo P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces) en la C_{max} de sildenafil y del 1000% (11 veces) en el ABC plasmática de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil eran todavía de aproximadamente de 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo sildenafil. Este hecho concuerda con los notables efectos de ritonavir sobre un gran número de sustratos del P450. En base a estos resultados farmacocinéticos está contraindicada la administración concomitante de sildenafil y ritonavir en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor del CYP3A4, en el estado de equilibrio (1200 mg tres veces al día), con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la C_{max} de sildenafil y del 210% en el ABC de sildenafil. Sildenafil no tuvo efecto sobre la farmacocinética de saquinavir.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día durante 5 días) hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafil (ABC). En voluntarios varones sanos, no se observó evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el ABC, C_{max} , T_{max} , constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafil o de su metabolito principal en sangre. Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de sildenafil cuando se administró concomitantemente con sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.

Se espera que los inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol tengan efectos similares a los de ritonavir (ver sección 4.3). De los inhibidores de potencia intermedia del CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, telitromicina y nefazodona) se espera que tengan un efecto entre el de ritonavir y el de los inhibidores de potencia media del CYP3A4 (por ejemplo, saquinavir/eritromicina) y se asume un aumento de 7 veces en la exposición. Por tanto, se recomiendan ajustes de dosis cuando se utilizan inhibidores de potencia intermedia del CYP3A4 (ver sección 4.4).

El análisis farmacocinético de la población en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar sugiere que la administración conjunta de beta-bloqueantes en combinación con sustratos del CYP3A4 puede producir un aumento adicional en la exposición a sildenafil comparado con la administración de sustratos del CYP3A4 solo.

El zumo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del citocromo CYP3A4 localizado en la pared intestinal que puede provocar pequeños incrementos de los niveles plasmáticos de sildenafil.

Dosis únicas de antiácido (hidróxido magnésico/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de sildenafil.

La administración concomitante de anticonceptivos orales (30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel) no afectaron la farmacocinética de sildenafil.

Nicorandil es un híbrido de activador de los canales de potasio y nitrato. Debido al componente nitrato, tiene potencial para presentar una interacción grave con sildenafil.

Efectos de sildenafil sobre otros medicamentos

Estudios in vitro:

Sildenafil es un inhibidor débil del citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

No se dispone de datos sobre la interacción de sildenafil e inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa como teofilina o dipiridamol.

Estudios in vivo:

No se han observado interacciones significativas cuando se administró sildenafil (50 mg) concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), metabolizándose ambos por el CYP2C9.

Sildenafil no tuvo efectos significativos sobre la exposición a atorvastatina (el ABC aumentó un 11%), lo que sugiere que sildenafil no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el CYP3A4.

No se observaron interacciones entre sildenafil (dosis única de 100 mg) y acenocumarol.

Sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico (150 mg).

Sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre de 80 mg/dl.

En un estudio en voluntarios sanos, sildenafil en el estado de equilibrio (80 mg tres veces al día), produjo un aumento del 50% en el ABC de bosentan (125 mg dos veces al día). En caso de administración concomitante se recomienda precaución.

En un estudio de interacción específico, cuando se administró concomitantemente sildenafil (100 mg) junto con amlodipino en pacientes hipertensos, hubo una reducción adicional de la presión sanguínea sistólica en posición supina de 8 mmHg. La correspondiente reducción adicional de la presión sanguínea diastólica en posición supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales de la presión sanguínea eran de magnitud similar a las observadas con sildenafil cuando se administró solo a voluntarios sanos.

En tres estudios específicos de interacción, se administraron simultáneamente el alfa-bloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) a pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) que estaban estabilizados con el tratamiento con doxazosina. En estas poblaciones del estudio, se observaron reducciones adicionales medias de las tensiones sanguínea sistólica y diastólica en posición supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg, respectivamente, y reducciones adicionales medias de la presión sanguínea en bipedestación de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg y 4/5 mmHg, respectivamente. Infrecuentemente se comunicaron casos de pacientes que sufrieran hipotensión postural sintomática, cuando se administran simultáneamente sildenafil y doxazosina a pacientes estabilizados con tratamiento con doxazosina. Estos informes incluyeron mareos y vértigo, pero no síncope. La administración simultánea de sildenafil a pacientes que recibían tratamiento con alfa-bloqueantes puede conducir a hipotensión sintomática en pacientes sensibles (ver sección 4.4).

Sildenafil (dosis única de 100 mg) no afectó a la farmacocinética en estado de equilibrio del inhibidor de la proteasa del VIH, saquinavir, que es un sustrato/inhibidor del CYP3A4.

Concordantemente con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/GMPc (ver Sección 5.1), sildenafil ha mostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos y por tanto está contraindicada su administración concomitante con dadores de óxido nítrico o nitratos en cualquier forma (ver Sección 4.3).

Sildenafil no tiene impacto clínicamente significativo sobre los niveles plasmáticos de los anticonceptivos orales (30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel).

4.6 Embarazo y lactancia

No hay datos sobre el uso de sildenafil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto al embarazo y desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales han revelado toxicidad respecto al desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

A causa de la falta de datos, Revatio no debe utilizarse en mujeres embarazadas a menos que sea estrictamente necesario. No se sabe si sildenafil penetra en la leche materna. Revatio no debe administrarse a mujeres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como en los estudios clínicos con sildenafil se informó de mareos y trastornos visuales, los pacientes deben saber cómo les puede afectar Revatio antes de conducir vehículos o utilizar maquinaria. No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En el estudio pivotal de Revatio en hipertensión pulmonar arterial, controlado con placebo, un total de 207 pacientes fueron tratados con Revatio a dosis diarias que oscilaban entre 20 mg a 80 mg tres veces al día y 70 pacientes recibieron placebo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. 259 sujetos de los que completaron el estudio pivotal, entraron en un estudio de extensión a largo plazo. Se estudiaron dosis de hasta 80 mg tres veces al día (4 veces superiores a la dosis recomendada de 20 mg tres veces al día) (N = 149 pacientes tratados durante al menos un año, 101 con 80 mg tres veces al día). La tasa global de retirada del tratamiento en pacientes tratados con sildenafil a las dosis diarias recomendadas de 20 mg tres veces al día (2,9%) fue baja y similar a la de placebo (2,9%).

En un estudio controlado con placebo de Revatio como terapia adyuvante a epoprostenol intravenoso en hipertensión pulmonar arterial, un total de 134 pacientes fueron tratados con Revatio (en una titulación fija que se iniciaba con 20 mg pasando a 40 mg y posteriormente a 80 mg, tres veces al día) y epoprostenol y 131 pacientes fueron tratados con placebo y epoprostenol. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La tasa global de retirada de los pacientes tratados con sildenafil/epoprostenol debido a acontecimientos adversos fue del 5,2% en comparación con la del 10,7% en los pacientes tratados con placebo/epoprostenol. Las nuevas reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de sildenafil/epoprostenol, fueron ojos inyectados de sangre/ojos rojos, visión borrosa, congestión nasal, sudores nocturnos, dolor de espalda y sequedad de boca. Los acontecimientos adversos conocidos: dolor de cabeza, rubefacción, dolor en las extremidades y edema se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con sildenafil/epoprostenol en comparación con los pacientes que recibían placebo/epoprostenol.

En los dos estudios controlados con placebo, los efectos adversos fueron generalmente de leves a moderados. Los efectos adversos más comúnmente comunicados que se produjeron con mayor frecuencia (mayor o igual a 10%) con Revatio en comparación con placebo eran dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, diarrea y dolor en una extremidad.

Las reacciones adversas, que se produjeron en > 1% de los pacientes tratados con Revatio y que eran más frecuentes (>1% de diferencia) con Revatio en el estudio pivotal o en el conjunto de los datos combinados de los dos estudios de Revatio controlados con placebo en hipertensión pulmonar arterial, con dosis de 20, 40 ó 80 mg tres veces al día, se muestran en la siguiente tabla agrupadas por grupos y frecuencias (muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, < 1/10), poco frecuente ($\geq 1/1000$, < 1/100) y frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles)). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan los efectos adversos en orden descendente de gravedad. Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva.

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones Frecuentes	Celulitis, gripe, sinusitis no especificada de otra forma (NOS)
Trastornos sanguíneos y linfáticos Frecuentes	Anemia NOS
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes	Retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos Frecuentes	Insomnio, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes	Dolor de cabeza Migraña NOS, temblor, parestesia, sensación de

	ardor NOS, hipoestesia
Trastornos oculares	
Frecuentes	Hemorragia retiniana, trastornos oculares NOS, visión borrosa, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritación ocular, ojos inyectados de sangre/ojos rojos
Poco frecuentes	Reducción de la agudeza visual, diplopía, sensación anormal en el ojo
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Frecuencia no conocida	Sordera súbita*
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Bronquitis NOS, epistaxis, rinitis NOS, tos, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, dispepsia
Frecuentes	Gastritis NOS, gastroenteritis NOS, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, distensión abdominal, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Alopecia, eritema, sudores nocturnos
Frecuencia no conocida	<i>Erupción cutánea</i>
Trastornos muculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	
Muy frecuentes	Dolor en extremidades
Frecuentes	Mialgia, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Ginecomastia
Frecuencia no conocida	<i>Priapismo, erección prolongada</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Pirexia

* Durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización se han notificado un número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición en pacientes tratados con inhibidores de la PDE5, incluido el sildenafil.

Los efectos/reacciones adversos/as comunicados con una frecuencia desconocida durante el seguimiento post-comercialización en los pacientes que recibían sildenafil en el tratamiento de la disfunción eréctil en varones (DE) incluyen: Trastornos oculares: Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), oclusión vascular retiniana, defectos del campo visual.

4.9 Sobredosis

En estudios realizados en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas, pero la incidencia y gravedad aumentó. Con dosis únicas de 200 mg aumentó la incidencia de reacciones adversas (cefalea, rubefacción, mareos, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales).

En caso de sobredosis, se deben tomar medidas normales de apoyo. Dado que sildenafil se une intensamente a proteínas plasmáticas y no se elimina por orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil. Código ATC: G04B E03

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de la guanosin monofosfatasa cíclica (GMPc) que es la enzima responsable de la degradación del GMPc. Además de la presencia de esta enzima en el cuerpo cavernoso del pene, la PDE5 está presente en la vasculatura pulmonar. Sildenafil, por tanto, eleva el GMPc en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar produciendo relajación. En pacientes con hipertensión pulmonar esto puede llevar a vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en menor grado, vasodilatación en la circulación sistémica.

Los estudios *in vitro* han mostrado que sildenafil es selectivo de la PDE5. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas. Tiene una selectividad 10 veces mayor que por la PDE6, que participa en el mecanismo de fototransducción en la retina. Tiene una selectividad 80 veces superior por la PDE1 y 700 veces superior por la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. Particularmente, sildenafil es 4.000 veces más selectivo por la PDE5 que por la PDE3, la isoforma fosfodiesterasa específica del AMPc relacionada con el control de la contractilidad cardíaca.

Sildenafil causa una disminución leve y transitoria en la presión arterial sistémica que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. Tras la administración crónica de 80 mg tres veces al día en pacientes con hipertensión sistémica, el cambio medio desde la basal en las tensiones sanguíneas sistólica y diastólica fue una reducción de 9,4 mmHg y 9,1 mmHg, respectivamente. Tras la administración crónica de 80 mg tres veces al día en pacientes con hipertensión pulmonar arterial, se observaron menos efectos sobre la presión sanguínea (una reducción de 2 mmHg tanto en la presión sistólica como diastólica). Con la dosis recomendada de 20 mg tres veces al día, no se han observado reducciones de la presión sistólica o diastólica.

Dosis únicas orales de sildenafil de hasta 100 mg en voluntarios sanos no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre el ECG. Tras la administración crónica de 80 mg tres veces al día en pacientes con hipertensión pulmonar arterial no se comunicaron efectos clínicamente relevantes sobre el ECG.

En un estudio sobre los efectos hemodinámicos de una dosis oral única de 100 mg de sildenafil en 14 pacientes con cardiopatía coronaria grave (CC) (>70% de estenosis de al menos una arteria coronaria), las tensiones sanguíneas sistólica y diastólica en reposo se redujeron en un 7% y 6%, respectivamente comparadas con la basal. La presión sanguínea sistólica pulmonar media se redujo en un 9%. Sildenafil no evidenció efectos sobre el gasto cardíaco, ni alteró al flujo sanguíneo en las arterias coronarias estenosadas.

En algunos pacientes, se han detectado diferencias leves y transitorias en la discriminación del color (azul/verde), cuando se utilizó la prueba de tinción Farnsworth-Munsell 100, una hora después de administrar una dosis de 100 mg, sin que se produjeran efectos evidentes a las dos horas de la administración. El mecanismo postulado para este cambio en la discriminación de color se relaciona con la inhibición de la PDE6, que participa en la cascada de fototransducción de la retina. Sildenafil no tiene efectos sobre la agudeza visual o sensibilidad al contraste. En un estudio controlado con placebo de pequeño tamaño en pacientes con degeneración macular temprana documentada (n=9), se demostró que sildenafil (dosis única, 100 mg) no produjo cambios significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, test de Amsler, discriminación de los colores estimulados por las luces de tráfico, perímetro de Humphrey y fotoestrés).

Eficacia en pacientes adultos con hipertensión pulmonar arterial (HPA)

Se realizó un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en 278 pacientes con hipertensión pulmonar, HPA asociada con enfermedad del tejido conectivo (ETC) y HPA tras reparación quirúrgica de lesiones cardíacas congénitas. Se asignaron aleatorizadamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento: placebo, 20mg de sildenafil, 40mg de sildenafil o 80mg de sildenafil, tres veces al día. De los 278 pacientes aleatorizados, 277 pacientes recibieron al menos una dosis del medicamento en investigación. La población del estudio consistía en 68 (25%) hombres y 209 (75%) mujeres con una edad media de 49 años (rango: 18-81 años) y distancia basal en la prueba de 6 minutos de marcha entre 100 y 450 metros inclusive (media: 344 metros). 175 pacientes (63%) incluidos fueron diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria, 84 (30%) fueron diagnosticados de HPA asociada a enfermedad del tejido conectivo (ETC) y 18 (7%) de los pacientes fueron diagnosticados de HPA tras reparación quirúrgica de enfermedades cardíacas congénitas. La mayoría de los pacientes pertenecía a la Clase Funcional II de la OMS (107/277; 39%) o III (160/277; 58%) con una distancia basal media en la prueba de 6 minutos de marcha, de 378 metros y de 326 metros respectivamente; un menor número eran de la Clase I (1/277; 0,4%) o IV (9/277; 3%) en el inicio. No se estudiaron pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda <45% o un acortamiento de la fracción ventricular izquierda <0,2.

Se añadió sildenafil (o placebo) al tratamiento de base de los pacientes que incluía una combinación de anticoagulantes, digoxina, bloqueantes de los canales del calcio, diuréticos u oxígeno. No se permitió, como terapia añadida, el uso de prostaciclina, análogos de la prostaciclina y antagonistas de los receptores de la endotelina así como tampoco de los suplementos de arginina. Se excluyó del estudio a los pacientes en los que previamente había fracasado bosentan.

La variable primaria de eficacia fue el cambio desde la basal en la distancia de marcha de 6 minutos en la semana 12. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la distancia de marcha de 6 minutos en todos (3) los grupos que recibían dosis de sildenafil en comparación con placebo. Los aumentos, corregidos con placebo, en la distancia de marcha eran 45 metros ($p < 0,0001$), 46 ($p < 0,0001$) y 50 metros ($p < 0,0001$) con 20 mg, 40 mg y 80 mg de sildenafil respectivamente. No hubo diferencias significativas en los efectos entre las dosis de sildenafil.

La mejoría en la distancia de la marcha era visible tras 4 semanas de tratamiento y este efecto se mantuvo durante las semanas 8 y 12. Los resultados fueron generalmente concordantes en los subgrupos de acuerdo con la distancia de marcha, etiología (HPA primaria y asociada a ETC), clase funcional de la OMS, sexo, raza, situación, PAP media y IRVP.

Los pacientes que recibían cualquier dosis de sildenafil alcanzaron una reducción estadísticamente significativa en la presión arterial pulmonar media (PAPm) en comparación con los tratados con placebo. El efecto del tratamiento, corregido con placebo, fue $-2,7$ mmHg ($p=0,04$) con 20 mg de sildenafil tres veces al día. No hubo evidencia de diferencia en el efecto entre 20mg de sildenafil y las dosis más altas ensayadas. El cambio medio desde la basal para la resistencia vascular pulmonar (RVP) era -122 dina.s/cm⁵ para 20 mg de sildenafil tres veces al día. El porcentaje de reducción a las 12 semanas con 20 mg de sildenafil en la RVP (11,2%) era proporcionalmente mayor que la reducción en la resistencia vascular sistémica (RVS) (7,2%). Se desconoce el efecto de sildenafil sobre la mortalidad.

Eficacia en pacientes adultos con HPA (cuando se utiliza en combinación con epoprostenol)

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 267 pacientes con HPA que estaban estabilizados con epoprostenol intravenoso. Los pacientes con HPA incluidos padecían Hipertensión Pulmonar Arterial Primaria (212/267, 79%) y HPA asociada con ETC (55/267, 21%). Al inicio la mayoría de los pacientes estaban tipificados como grado funcional II (68/267, 26%) o III (175/267, 66%) de la OMS; pocos pacientes estaban tipificados como grado funcional I (3/267, 1%) o IV (16/267, 6%) de la OMS; en unos pocos pacientes (5/267, 2%) se desconocía el grado funcional de la OMS. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o sildenafil (en una titulación fija que se iniciaba con 20 mg, pasando a 40 mg y posteriormente a 80 mg, tres veces al día) cuando se utilizaba en combinación con epoprostenol intravenoso.

La variable principal de eficacia era el cambio desde el inicio hasta la semana 16 en la prueba de marcha de 6 minutos. Hubo un beneficio estadísticamente significativo en la prueba de marcha de 6 minutos para sildenafil comparado con placebo. Se observó un aumento en la distancia recorrida, corregida con placebo, de 26 metros a favor de sildenafil (95% IC: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). En los pacientes que inicialmente alcanzaban una distancia de marcha ≥ 325 metros, el efecto del tratamiento era de 38,4 metros a favor de sildenafil mientras que en los pacientes que inicialmente recorrían una distancia de paseo <325 metros, el efecto del tratamiento fue de 2,3 metros a favor de placebo. En los pacientes con HPA primaria, el efecto del tratamiento fue de 31,1 metros comparado con 7,7 metros en los pacientes con HPA asociada a ETC. La diferencia en los resultados entre los subgrupos aleatorizados puede deberse a la casualidad a la vista del limitado tamaño de la muestra.

Los pacientes tratados con sildenafil alcanzaron una reducción significativamente estadística de la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm) en comparación con los tratados con placebo. Se observó un efecto medio del tratamiento, corregido con placebo, de $-3,9$ mmHg a favor de sildenafil (95% IC: $-5,7$; $-2,1$) ($p=0,00003$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Sildenafil se absorbe rápidamente. Tras la administración oral, en estado de ayuno, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) post-dosis. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (rango del 25 al 63%). Tras la administración oral tres veces al día de sildenafil, el ABC y C_{max} aumentaron en proporción a la dosis en el rango de dosis de 20-40 mg. Tras la administración de dosis orales de 80 mg tres veces al día, se observaron niveles plasmáticos de sildenafil superiores a los proporcionales a la dosis. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, la biodisponibilidad oral de sildenafil tras 80mg tres veces al día fue de media un 43% (90% IC: 27% - 60%) mayor comparada con las dosis inferiores.

Cuando sildenafil se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye con un retraso medio en la T_{max} de 60 minutos y una reducción media en la C_{max} del 29%. No obstante, el grado de absorción no se vio significativamente afectado (el ABC se redujo en un 11%).

Distribución:

El volumen medio de distribución (V_d) en estado de equilibrio para sildenafil es de 105 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Tras la administración de dosis orales de 20 mg tres veces al día, la concentración plasmática máxima total media de sildenafil en el estado de equilibrio es aproximadamente 113 ng/ml. Sildenafil y su metabolito principal circulante N-desmetilo se encuentran unidos a proteínas plasmáticas en un 96%. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos.

Metabolismo:

Sildenafil se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9 (en menor medida). El metabolito principal circulante resulta de la N-desmetilación de sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a sildenafil y la potencia *in vitro* por PDE5 es de aproximadamente el 50% de la del principio activo original. El metabolito N-desmetilo continúa metabolizándose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas. En pacientes con hipertensión pulmonar, las concentraciones plasmáticas del metabolito desmetilo son aproximadamente el 72% de las de sildenafil tras una administración diaria de 20 mg tres veces al día (traduciéndose su contribución en un 36% de los efectos farmacológicos de sildenafil). Se desconocen los efectos posteriores sobre la eficacia.

Eliminación:

El aclaramiento total de sildenafil es de 41 l/hora, con una fase terminal resultante en una vida media de 3-5 horas. Tras la administración oral o intravenosa, sildenafil se excreta en forma de metabolitos predominantemente en heces (aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada).

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes:

Ancianos:

Sildenafil mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos ancianos (más de 65 años), siendo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y de su metabolito activo N-desmetilo un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración de sildenafil libre en el plasma fue aproximadamente un 40% mayor, debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia renal:

En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 ml/min), no se alteró la farmacocinética de sildenafil después de recibir una única dosis oral de 50 mg. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), se redujo el aclaramiento de sildenafil, con un aumento del ABC y C_{max} del 100% y del 88% respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de ABC y C_{max} para el metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente, 200% y 79%, respectivamente en sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática:

En voluntarios con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A y B), el aclaramiento de sildenafil se redujo, resultando en aumentos en el ABC (85%) y C_{max} (47%) en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia hepática. Además, los valores del ABC y C_{max} para el metabolito N-desmetilo estaban significativamente aumentados en un 154% y 87%, respectivamente en sujetos con cirrosis en comparación con sujetos con la función hepática normal. La farmacocinética de sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada.

Farmacocinética en la población:

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, las concentraciones medias en el estado de equilibrio eran de 20-50% superiores en el rango de dosis estudiado de 20-80 mg tres veces al día en comparación con los voluntarios sanos. La C_{min} era el doble en comparación con los voluntarios sanos. Ambos hallazgos sugieren un menor aclaramiento y/o una mayor biodisponibilidad de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en comparación con voluntarios sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

En las crías de ratas que fueron tratadas pre- y postnatalmente con 60 mg/kg de sildenafil, se observó una reducción del tamaño de la camada, un peso inferior en el día 1 y una reducción de la supervivencia en el día 4 con exposiciones que eran aproximadamente cincuenta veces la exposición esperada en humanos con 20 mg tres veces al día. Estos efectos se han observado con exposiciones que se consideraron suficientemente en exceso de la dosis máxima en humanos lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
celulosa microcristalina
fosfato cálcico dibásico (anhidro)
croscarmelosa sódica
estearato magnésico

Cubierta pelicular:
hipromelosa
dióxido de titanio (E 171)
lactosa monohidrato
triacetato de glicerol

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/Aluminio de 90 comprimidos (15 comprimidos por tira de blister) en un estuche.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/318/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 de octubre de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

• **OTRAS CONDICIONES**

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detallados en el plan de Farmacovigilancia. Se deberá proporcionar un Plan de Gestión de Riesgos actualizado de acuerdo con la Directriz de sistemas de gestión de riesgo del CHMP para los medicamentos de uso humano.

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR POR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El Titular de la Autorización de Comercialización finalizará el siguiente programa de estudios en el periodo de tiempo especificado, constituyendo los resultados de estos estudios la base de la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

Aspectos clínicos:

- Ampliar los estudios clínicos en marcha A1481142 (sildenafil solo) y A1481153 (sildenafil-epoprostenol) para obtener más datos sobre la mortalidad con el uso a largo plazo de sildenafil en pacientes con HPA; Los datos de los estudios se proporcionarán en el 3Q07 y 3Q10, respectivamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CARTONAJE EXTERIOR/ESTUCHE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REVATIO 20 mg comprimidos recubiertos con película
Sildenafil

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 20 mg de sildenafil (como citrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/318/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

REVATIO 20 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO/BLISTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REVATIO 20 mg
Sildenafil

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL USUARIO
REVATIO 20 mg comprimidos recubiertos con película
Citrato de sildenafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Revatio y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Revatio
3. Cómo tomar Revatio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Revatio
6. Información adicional

1. QUÉ ES REVATIO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Revatio pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Revatio reduce la tensión sanguínea pulmonar dilatando los vasos sanguíneos de los pulmones. Revatio se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar (elevada tensión sanguínea en los vasos sanguíneos del pulmón).

2. ANTES DE TOMAR REVATIO

No tome Revatio

- Si es alérgico (hipersensible) a sildenafilo o a cualquiera de los demás componentes de Revatio.
- Si está tomando medicamentos que contienen nitratos o dadores de óxido nítrico tales como nitrito de amilo (“poppers”). Estos medicamentos, a menudo, se administran para aliviar el dolor de angina de pecho (o “dolor de pecho”). Revatio puede producir un aumento importante de los efectos de estos medicamentos. Debe informar a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico.
- Si recientemente ha tenido un ictus, un infarto de miocardio o si tiene una enfermedad hepática grave o la tensión sanguínea baja (<90/50 mmHg).
- Si está tomando un medicamento que contenga ketoconazol o itraconazol (para tratar las infecciones por hongos) o que contenga ritonavir (para el SIDA).
- Si ha experimentado anteriormente una pérdida de la visión debido a una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA).

Tenga especial cuidado con Revatio

Informe a su médico:

- Si tiene un problema grave de corazón.
- Si padece *Retinitis pigmentosa* (una rara enfermedad ocular hereditaria).

- Si padece anemia falciforme (una anomalía de los glóbulos rojos), leucemia (cáncer de las células sanguíneas), mieloma múltiple (cáncer de médula ósea) o cualquier enfermedad o deformidad del pene.
- Si padece actualmente úlcera de estómago o alteraciones hemorrágicas (tales como hemofilia) o sangrado de nariz.
- Si su enfermedad se debe a un bloqueo o estrechamiento de una vena en los pulmones en lugar de al bloqueo o estrechamiento de una arteria.
- Si experimenta una reducción o pérdida repentina de la visión, deje de tomar REVATIO y avise a su médico inmediatamente.

Consideraciones especiales en niños y adolescentes

Revatio no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años.

Consideraciones especiales en pacientes con alteraciones renales o problemas hepáticos

Debe comunicar a su médico si tiene problemas renales o hepáticos, ya que puede ser necesario que le ajusten la dosis.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si usted está recibiendo otro tratamiento para la hipertensión pulmonar, pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar Revatio.

Si usted está tomando medicamentos que inhiben la coagulación sanguínea (por ejemplo, warfarina), consulte a su médico o farmacéutico antes tomar Revatio.

Si usted está tomando medicamentos que contengan eritromicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos utilizados para tratar ciertas infecciones bacterianas), saquinavir (para el SIDA) o nefazodona (para la depresión), pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar Revatio, ya que puede ser necesario que le ajuste la dosis.

Si está usted tomando medicamentos que contengan ketoconazol o itraconazol para tratar infecciones por hongos, no debe tomar Revatio. Revatio puede causar un aumento importante de los efectos de los medicamentos denominados nitratos y dadores de óxido nítrico, tales como nitrito de amilo (“poppers”). Estos medicamentos, a menudo, se utilizan para aliviar el dolor de la angina de pecho (o “dolor de pecho”). No debe tomar Revatio si está tomando estos medicamentos.

Si está recibiendo terapia con ritonavir para el tratamiento del SIDA, no debe tomar Revatio.

Si está siguiendo una terapia con algún medicamento alfa-bloqueante para el tratamiento de problemas de hipertensión o de próstata, pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar Revatio.

Uso de Revatio con alimentos y bebidas

Revatio puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está usted embarazada o cree que puede estar embarazada, pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar Revatio. Revatio no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

Interrumpa la lactancia cuando inicie el tratamiento con Revatio. Revatio no debe administrarse a mujeres lactantes dado que no se conoce si este medicamento pasa a leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Revatio puede producir mareos y afectar a la visión. Debe saber cómo reacciona usted a este medicamento antes de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Información importante sobre algunos de los componentes de Revatio

Antes de tomar este medicamento consulte con su médico, si este le ha indicado que tiene intolerancia a algunos azúcares.

3. CÓMO TOMAR REVATIO

Siga exactamente las instrucciones de administración de Revatio indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis recomendada es 20 mg tres veces al día (tomada a intervalos de 6 a 8 horas) tomada con o sin alimentos.

Si toma más Revatio del que debiera

No debe tomar más comprimidos que los que su médico le indique.

Si ha tomado más comprimidos de los aconsejados, consulte a su médico.

Si ha olvidado tomar Revatio

Si ha olvidado tomar Revatio, tome la dosis tan pronto como se acuerde y continúe tomando sus comprimidos a las horas normales. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con Revatio

La interrupción repentina del tratamiento con Revatio puede llevar al empeoramiento de sus síntomas. No deje de tomar Revatio a menos que su médico se lo indique. Su médico le indicará como reducir la dosis durante unos días antes de interrumpirlo completamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Revatio puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En ensayos clínicos, los efectos adversos notificados como muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes) fueron, dolor de cabeza o enrojecimiento facial, indigestión, diarrea y dolor en brazos y piernas.

Otros efectos adversos notificados como frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes) son: infección bajo la piel, síntomas de tipo gripal, sinusitis, anemia, retención de líquidos, dificultad para dormir, ansiedad, migraña, temblor, alteración de la sensibilidad, sensación de ardor, disminución de la sensibilidad cutánea, sangrado de la parte posterior del ojo, alteraciones en la visión, visión borrosa y sensibilidad a la luz, efectos sobre la percepción de los colores, irritación ocular, ojos enrojecidos/ojos rojos, vértigo, bronquitis, hemorragia nasal, rinorrea, tos, nariz taponada, inflamación de estómago, gastroenteritis, ardor, almorranas, distensión abdominal, sequedad de boca, caída del cabello, enrojecimiento de la piel, sudores nocturnos, dolor muscular, dolor de espalda y aumento de la temperatura corporal.

Otros efectos adversos notificados como poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 pacientes) incluyeron: reducción de la agudeza visual, visión doble, sensación anormal en el ojo y aumento de las mamas en hombres.

También se han comunicado erupciones cutáneas.

Se han comunicado casos de disminución o pérdida repentina de la audición.

Revatio contiene el mismo principio activo, sildenafil, utilizado en Viagra para tratar la disfunción eréctil en hombres (DE). Sildenafil pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). Cuando los inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, se utilizan para tratar la DE se han comunicado los siguientes efectos adversos visuales: disminución o pérdida parcial, repentina, temporal o permanente de la visión de uno o ambos ojos.

Se han comunicado casos de erecciones prolongadas, y en ocasiones dolorosas, después de tomar sildenafil. Si tuviera una erección de este tipo, que se mantenga durante más de 4 horas, debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE REVATIO

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Revatio después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para preservarlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Revatio

- El principio activo es sildenafil. Cada comprimido contiene 20 mg de sildenafil (como citrato).
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico (anhidro), croscarmelosa sódica, estearato magnésico.
Cubierta pelicular: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), lactosa monohidratada, triacetato de glicerol.

Aspecto de Revatio y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Revatio, son de color blanco y de forma redonda. Los comprimidos llevan grabado "PFIZER" en una cara y "RVT 20" en la otra. Los comprimidos se presentan en blisteres conteniendo 90 comprimidos (15 comprimidos por tira de blister).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:
Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.

Fabricante:
Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francia.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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)721 6101 9000

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 6785800

Polska

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

España

Pfizer S.A.
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: +353 1800 633 363

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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 6 70 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1737 331111

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Este prospecto fue aprobado en

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de su enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamentos (EMA) revisará toda la información nueva que puede estar disponible cada año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.