

Частина VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ для лікарського засобу Ревацио (Силденафілу цитрат), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Ревацио. ПУР детально описує важливі ризики лікарського засобу Ревацио, способи мінімізації цих ризиків та отримання більшої кількості інформації про ризики та невизначеності для лікарського засобу Ревацио (відсутня інформація).

В інструкції для медичного застосування (ІМЗ) лікарського засобу Ревацио надається важлива інформація медичним працівникам та пацієнтам про його використання.

Це резюме ПУР для лікарського засобу Ревацио слід розглядати в контексті всієї цієї інформації, в тому числі звіт про оцінювання та його резюме, складене простою мовою, які є частиною Європейського звіту про оцінку лікарського засобу.

Важливі нові проблеми та зміни до поточної версії буде включено до оновлень ПУР для лікарського засобу Ревацио.

I. Лікарський засіб та показання до його застосування

Лікарський засіб Ревацио дозволений для лікування дорослих пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ), класифікованою як II та III функціональний клас Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), для підвищення стійкості до фізичного навантаження (див. ІМЗ для повного показання). Лікарський засіб містить силденафілу цитрат в якості діючої речовини та приймається перорально у формі таблеток.

Додаткову інформацію щодо оцінки переваг препарату Ревацио можна знайти в Європейському звіті оцінки для громадськості (EPAR) для лікарського засобу Ревацио, включно з його резюме, складеним простою мовою, доступним на веб-сайті Європейської агенції з лікарських засобів (ЕМА) на сторінці препарату:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revatio>

II. Ризики, пов'язані з лікарськими засобами, та заходи щодо мінімізації або подальшої характеристики цих ризиків

Нижче наведено важливі ризики Ревацио разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків та запропонованими дослідженнями, щоб дізнатися більше про ризики лікарського засобу Ревацио.

Заходи з мінімізації ризиків, визначені для лікарських засобів, можуть включати:

- Конкретну інформацію, наприклад попередження, запобіжні заходи та поради щодо коректного використання, зазначені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, адресовані пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;
- Зареєстрований розмір пакування - кількість лікарського засобу в упаковці вибирають так, щоб забезпечити правильне використання лікарського засобу;
- Статус відпуску лікарського засобу - спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад, з рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризику*.

Крім цих заходів, інформація про побічні явища безперервно збирається та регулярно аналізується, включаючи оцінку Регулярно оновлюваного звіту з безпеки (РОЗБ), щоб негайно вжити необхідних заходів. Ці заходи становлять *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання препарату Ревацио, ще недоступна, її зазначено в розділі «Відсутня інформація» далі.

II.1 Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики для лікарського засобу Ревацио - це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації ризику для забезпечення безпеки лікарського засобу. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані чи потенційні. Ідентифікованими ризиками є проблеми, щодо яких є достатнє підтвердження зв'язку з використанням лікарського засобу Ревацио. Потенційні ризики - це проблеми, для яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, яка в даний час відсутня, і її необхідно збирати (наприклад, щодо тривалого застосування лікарського засобу).

Таблиця 1. Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none">• Вазооклюзивний криз у пацієнтів з серповидноклітинною анемією• Підвищення відносної смертності у дітей• Кровотечі (окрім носової кровотечі)
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none">• Неартеріальна передня ішемічна невротія зорового нерву (NAION)• Легенева кровотеча у дітей
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none">• Безпека для очей при довгостроковому застосуванні• Безпека застосування під час вагітності• Віддалена летальність

II.2. Резюме важливих ризиків

Таблиця 2. Важливий ідентифікований ризик: Вазооклюзивний криз у пацієнтів з серповидноклітинною анемією

Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	Обґрунтування додаткового ризику вазооклюзивного кризу у пацієнтів із серповидноклітинною анемією ґрунтувалося на результатах дослідження Walk PHaSST (лікування легеневої гіпертензії та серповидноклітинної анемії за допомогою терапії силденафілом). Це було багатоцентрове, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе 16-тижневе дослідження, в якому оцінювали безпеку та ефективність перорального силденафілу для лікування легеневої артеріальної гіпертензії, визначеної за доплерографією (швидкість регургітації тристулкового струменя [TRV] $\geq 2,7$ м/с) у дорослих та дітей (віком >12 років) із серповидноклітинною анемією. Запланований розмір вибірки складав 132 рандомізованих суб'єкта з 80% - 90% потужністю для виявлення різниці в лікуванні при зміні 6-хвилинної відстані для ходьби (6MWD) на 40 метрів від вихідного рівня. Спонсором дослідження Walk PHaSST був Національний інститут серця, легенів та крові США (NHLBI), а участь ВРП обмежувалася наданням діючої речовини силденафілу цитрату. Це дослідження було достроково припинено NHLBI на основі рекомендації
--	--

Таблиця 2. Важливий ідентифікований ризик: Вазооклюзивний криз у пацієнтів з серповидноклітинною анемією

	<p>Ради з моніторингу безпеки даних через більш серйозні побічні явища вазооклюзивного кризу в групі лікування силденафілом (ЛАГ) порівняно з плацебо. Було рандомізовано сімдесят чотири суб'єкти, по 37 у кожній групі. У групі силденафілу (ЛАГ) 13 осіб (35%) повідомили про 18 вазооклюзивних кризів у порівнянні з 5 особами (14%) із 8 кризами в групі плацебо. Різниця вважалася статистично значущою ($p=0,029$).</p> <p>Огляд клінічних досліджень, описаних в літературі, не зміг виявити інших повідомлень про вазооклюзивний криз, що виникає, коли пацієнти з серповидноклітинною анемією отримували терапію силденафілом (ЛАГ), або визначити остаточний біологічно вірогідний механізм, за допомогою якого силденафіл (ЛАГ) може збільшити ризик вазооклюзивного кризу у суб'єктів із серповидноклітинною анемією. Опубліковані звіти свідчать про потенційну роль силденафілу в лікуванні пацієнтів із ЛАГ, пов'язаною з серповидноклітинною анемією. У цих неконтрольованих дослідженнях силденафіл (ЛАГ) добре переносився та покращував функціональну здатність та зменшував передбачуваний систолічний тиск правого шлуночка.</p> <p>Результати дослідження Walk PHaSST не узгоджуються з цими раніше опублікованими звітами. Аналіз остаточної когорти дослідження показав відсутність впливу лікування силденафілом та плацебо на 6MWD ($p=0,703$), TRV ($p=0,503$) або NT-proBNP ($p=0,410$). Однак остаточна проаналізована когорта дослідження ($N = 74$) була набагато меншою, ніж попередньо визначений розмір вибірки ($N = 132$) на основі розрахунку потужності, викладеного в оригінальному протоколі.</p> <p>У дослідженні Walk PHaSST було виявлено кілька спотворюючих факторів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Початковий дисбаланс у досліджуваних групах лікування міг бути схильним до виникнення вазооклюзивного кризу в групі силденафілу (ЛАГ). Пацієнти в групі силденафілу (ЛАГ) мали гірший стан захворювання на етапі включення в дослідження, про що свідчить нижчий рівень гемоглобіну та значно вищий рівень креатиніну та вищий рівень NT-pro BNP. • Не всі пацієнти отримували максимальну специфічну терапію серповидноклітинної анемії до початку лікування дослідження, наприклад гідроксисечовини. • Рівень госпіталізації до включення в дослідження Walk-PHaSST не збирався, тому було неможливо оцінити похибку через попередній вазооклюзивний криз. Ця інформація має вирішальне значення для розуміння даних дослідження, оскільки пацієнти, госпіталізовані з приводу серповидноклітинної анемії, мають вищий ризик повторної госпіталізації. Відсутність цієї інформації становить серйозну проблему для інтерпретації даних Walk PHaSST. Супутні медичні явища, що виникають під час дослідження також могли бути фактором виникнення вазооклюзивного кризу. Огляд цих подій показує, що 9/13 (~70%) пацієнтів, які отримували силденафіл (ЛАГ), у порівнянні з 2/5 (40%) у групі плацебо мали супутнє небажане явище, яке могло викликати схильність до вазооклюзивного кризу.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з серповидноклітинною анемією.
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділ ІМЗ <i>Особливості застосування</i></p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні.</p>

Таблиця 3. Важливий ідентифікований ризик: Підвищення відносної смертності у дітей

Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	Дані дослідження A1481156, довгострокового, відкритого, додаткового базового педіатричного дослідження силденафілу (ЛАГ) (A1481131), надають докази, які свідчать про підвищений ризик смертності у дітей, які отримували високі дози силденафілу (ПАУ), порівняно з низькими дозами, як визначено в дослідженні. Кількість (%) смертей становила 5/55 (9,1%), 13/74 (17,6%) та 24/100 (24%) у групах застосування низьких, середніх та високих доз силденафілу відповідно в дослідженні A1481156 (див. таблицю нижче). Загальна кількість смертей n (%) за ваговою групою та групою застосування доз силденафілу (ЛАГ).			
	Маса тіла (кг) ^a	Силденафіл (ЛАГ) в низькій дозі (N = 55)	Силденафіл (ЛАГ) в середній дозі (N = 74)	Силденафіл (ЛАГ) в високій дозі (N = 100)
	≥8-20	Не застосовується	N = 20	N = 44
		-	n = 1 (5,0%)	n = 6 (13,6%)
	>20-45	N = 40	N = 40	N = 41
		n = 3 (7,5%)	n = 10 (25,0%)	n = 15 (36,6%)
	>45	N = 15	N = 14	N = 15
		n = 2 (13,3%)	n = 2 (14,3%)	n = 3 (20,0%)
	Всього	N = 55	N = 74	N = 100
		n = 5 (9,1%)	n = 13 (17,6%)	n = 24 (24,0%)
Отримано шляхом підсумовування групи застосування доз силденафілу з групою доз плацебо + силденафіл (ПАУ). НЗ; Не застосовується.				
^a . Для суб'єктів, які приймали плацебо в дослідженні A1481131, використовували маси тіла, виміряні на 16-му тижні. Суб'єкт 11612, який був випадковим чином включений до групи прийому середньої дози силденафілу (ЛАГ) у дослідженні A1481131, на вихідному рівні мав масу тіла 44,6 кг, але був неправильно віднесений до групи пацієнтів з масою тіла >45 кг для рандомізаційної стратифікації. У цій таблиці суб'єкта було правильно віднесено до групи з масою тіла >20-45 кг				
Оцінки виживаності за методом Каплана-Мейера для рандомізованих груп із застосуванням низької, середньої та високої доз через 3 роки становили 94%, 93% та 88% відповідно. Ці показники виживаності є значно вищими, ніж повідомлялося у дітей з ЛАГ до появи цільової терапії ЛАГ. Показники 1, 3 та 5-річної виживаності у дітей з ЛАГ до появи цільової терапії становлять 37%-66%, 29%-52% та 29%-35%, відповідно.				
В усіх групах дозування ймовірність виживаності через 1, 2 та 3 роки відносно початку застосування силденафілу (ЛАГ) становила 99–100%, 93–96% та 88–94%, відповідно. Оцінки Каплана-Мейера, ймовірно, є завищеними, оскільки ті суб'єкти, які були втрачені для подальшого спостереження, можуть мати гірший прогноз виживаності, ніж ті суб'єкти, статус виживаності яких був відомий.				
У дослідженні A1481156 було зареєстровано сорок дві (42) смерті. З них 37 летальних випадків були зареєстровані як серйозні побічні явища, і жоден із них дослідники не вважали пов'язаним з лікуванням. Ще 5 смертей були зареєстровані в рамках подальшого спостереження за виживаністю. Дослідження початкових характеристик суб'єктів, які померли, показало, що у більшості суб'єктів легенева артеріальна гіпертензія була первинною, III або IV функціональні класи зустрічалися частіше, і загалом мали більш серйозні гемодинамічні відхилення на початку дослідження.				
Фактори ризику та групи ризику	Діти віком від 1 до 17 років.			

Таблиця 3. Важливий ідентифікований ризик: Підвищення відносної смертності у дітей

Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <p>ІМЗ Розділ <i>Спосіб застосування та дози</i> ІМЗ Розділ <i>Особливості застосування</i> ІМЗ Розділ <i>Фармакодинаміка</i></p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні.</p>
-----------------------------	---

Таблиця 4. Важливий ідентифікований ризик: Кровотечі (окрім носової кровотечі)

Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	В клінічних дослідженнях та у післяреєстраційних дослідженнях в групі застосування силденафілу (ЛАГ) зареєстровані кровотечі (окрім носової кровотечі).
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з кровотечами, пептичними виразками в активній фазі або пацієнти, що приймають антагоністи вітаміну К.
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <p>ІМЗ Розділ <i>Особливості застосування</i> ІМЗ Розділ <i>Побічні реакції</i></p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні.</p>

Таблиця 5. Важливий потенційний ризик: Неартеріальна передня ішемічна невропатія зорового нерву (NAION)

Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	<p><i>Неінтервенційне дослідження (A1481259)</i></p> <p>Було проведено неекспериментальне неінтервенційне перехресне дослідження (A1481259), щоб з'ясувати, чи спричиняє застосування інгібіторів ПДЕ5 для лікування еректильної дисфункції за необхідності, як цілий клас (включаючи Віагру, варденафіл або тадалафіл) викликає початок гострого NAION у межах фармакокінетично визначеного періоду часу (приблизно 5 періодів напіввиведення) після прийому препарату. Загалом 673 суб'єкти, які відповідали потенційним критеріям гострого NAION, були зареєстровані в 66 центрах.</p> <p>Сімдесят шість (76) суб'єктів приймали, а 597 суб'єктів не приймали інгібітори ПДЕ5 протягом 60 днів до початку симптомів NAION. У первинному аналізі статус експозиції інгібітора ПДЕ5 протягом дня, що передував появі симптомів NAION (вікно випадку), порівнювали зі статусом експозиції інгібітора ПДЕ5 протягом 29 днів, що передували вікну випадку (29 контрольних вікон).</p>
--	---

Таблиця 5. Важливий потенційний ризик: Неартеріальна передня ішемічна невропатія зорового нерва (NAION)

	<p>Для 43 випадків визначеного NAION розраховане відношення шансів (ВШ) становило 2,15, а 95% ДІ становив (1,06, 4,34) на основі умовної логістичної регресії. Таке ВШ свідчить про 2,15-кратне збільшення ймовірності виникнення гострого NAION протягом 5 періодів напіввиведення після застосування інгібітора ФДЕ5 порівняно із застосуванням інгібітора ФДЕ5 до фармакокінетично визначеного часового вікна, але протягом 30 днів до початку. Для випадків визначеного та можливого NAION сукупно, ВШ становив 2,36 (95% ДІ 1,33, 4,19).</p> <p>Первинний аналіз випадків визначеного NAION свідчить про збільшення ризику NAION приблизно в 2 рази протягом 5 періодів напіврозпаду інгібітора ПДЕ5; враховуючи, що результат є рідкісним, ВШ можна інтерпретувати як оцінку відносного ризику. Щоб ввести ці висновки в контекст, абсолютний ризик (тобто різницю ризиків) оцінювали шляхом застосування розрахованого ВШ, який дорівнював 2,36 на основі суб'єктів, які вважалися визначеними або можливими випадками NAION, до оцінки фонового річного ризику NAION та розрахунку середньої частки днів у певному році, протягом якого користувач застосовували інгібітори ФДЕ5. Використовуючи консервативні припущення, вважають, що використання інгібіторів ПДЕ5 збільшить кількість випадків від 3 до 8 на 100 000 чоловіків віком старше 50 років на рік.</p> <p><i>Інші неекспериментальні популяційні дослідження</i></p> <p>Постмаркетингове дослідження силденафілу Prescription Event Monitoring (PEM) за участю понад 28000 пацієнтів, які отримували лікарський засіб за рецептом Національної служби охорони здоров'я Великобританії, було незалежно проведено Дослідницьким відділом безпеки лікарських засобів (DSRU) Саутгемптонського університету у період з 1998 по 2001 роки. Популяція дослідження складалася з двох різних когорт; в першій когорті, що включала 5601 пацієнта, спостереження складало в середньому 6 місяців, а в другій когорті, що включала 22473 пацієнтів, спостереження становило в середньому майже 18 місяців. Лише про один випадок NAION у другій когорті, було повідомлено в DSRU протягом дослідження. На підставі приблизно 35 569 людино-років спостереження в когорті I та II, нескоригована частота NAION у дослідженні PEM становить 2,8 на 100 000 людино-років і відповідає показнику, отриманому Джонсоном (2,5 на 100 000 людей на рік).</p> <p>Міжнародне дослідження чоловічого здоров'я (IMHS), проспективне когортне дослідження, проведене ВРП у період з 2001 по 2004 роки за участю 3813 чоловіків (середній вік = 57 років, діапазон: 18-100), які отримували препарат Віагра в Німеччині, Франції, Іспанії та Швеції, не виявили жодного випадку NAION протягом 2935 пацієнто-років спостереження. Подальший пошук у базі даних безпеки ВРП виявив два випадки, зареєстровані під час IMHS, які повідомляли про «розлад зорового нерва»: в одному згадана «ішемія переднього зорового нерву» у 52-річного чоловіка з попередньою втратою ока (причина втрати не визначена); інший був зареєстрований як «порушення зорового нерва» у 57-річного чоловіка. Окрім віку, в обох випадках були описані інші суттєві фактори схильності, такі як гіперліпідемія, гіпертонія, попередній інфаркт міокарда та попередня катетеризація серця, і невідомо, коли та чи застосовувався силденафіл приблизно під час початку їх ураження зорового нерву.</p>
--	--

Таблиця 5. Важливий потенційний ризик: Неартеріальна передня ішемічна невропатія зорового нерву (NAION)

	<p><i>Досвід післяреєстраційного застосування:</i> Рідко повідомлялося про випадки NAION у післяреєстраційному періоді при застосуванні всіх інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Незважаючи на те, що етіологія NAION є невідомою, велика кількість факторів ризику розвитку NAION схожі на фактори ризику еректильної дисфункції, такі як ішемічна хвороба серця, гіпертонія, гіперхолестеринемія, діабет та літній вік. Іншими потенційними факторами ризику NAION є апное уві сні, гіпергомоцистинемія, наявність ризику зміненої структури зорового нерву, видалення катаракти та хірургічне втручання на інтраокулярній лінзі, порушення згортання крові та особливо схильність до тромбозу.</p> <p>Зростаюча кількість доказів свідчить про зв'язок між факторами ризику тромбофілії та NAION, особливо, коли інші асоційовані мікросудинні фактори ризику (гіпертонія, діабет, гіперліпідемія, куріння) конкретно визначити неможливо. Зокрема, Glueck та співавт. (2004) довели зв'язок між NAION та гомозиготністю для мутації метилентетрагідрофолатредуктази C677T. Пацієнти з NAION також частіше переносили інші генетичні мутації, пов'язані з тромбофілією. Жінки з NAION частіше мали естроген-індуковану тромбофілію, ніж жінки у контрольній групі. Зміни в імунній системі можуть бути фактором ризику, спільним для NAION та легеневої ЛАГ. Антифосфоліпідний синдром часто проявляється артеріальним та/або венозним тромбозом у поєднанні з лабораторними доказами постійного вовчакового антикоагулянту, а ризик тромбозу у цих пацієнтів підвищується, завдяки додатковим факторам ризику, таким як лейденська мутація фактора V. Джонсон повідомив, що NAION зазвичай вражає пацієнтів у віці від 60 до 70 років з медіаною виникнення 62 роки, але захворюваність може спостерігатися у віці від 40 до 80+ років. Крім того, повідомлялося про випадки NAION у жінок і в молодшому віці, пов'язані зі станами, що виникли внаслідок зміни імунної системи (синдром Рейтера), антифосфоліпідним синдромом.</p> <p>Виявлено інші офтальмологічні фактори ризику; пацієнти, у яких NAION розвинулася на одному оці, мають вищий ризик виникнення цього захворювання на другому оці, а також ті пацієнти, у кого була видалена катаракта, операція на інтраокулярній лінзі, або ті, хто має вищий ризик зміненої структури зорового нерва. Так, повідомлення про випадки NAION були зареєстровані при застосуванні лікарських засобів, включаючи системну терапію інтерфероном альфа, вакцинацію проти грипу, аміодарон, суматриптан та використання деяких похідних амфетаміну, таких як фентермін. Проте докази причинно-наслідкового зв'язку між цими препаратами та NAION є невідповідними, а потенційні механізми, задіяні для таких різномірних фармакологічних класів, досі невідомі.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <p>ІМЗ Розділ <i>Протипоказання</i> ІМЗ Розділ <i>Особливості застосування</i> ІМЗ Розділ <i>Побічні реакції</i></p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u></p> <p>Відсутні.</p>

Таблиця 6. Важливий потенційний ризик: Легенева кровотеча у дітей

Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	У публікації 2014 року описано легеневу кровотечу у двох сильно недоношених дітей (вік вагітності <30 тижнів), які отримували силденафіл за незареєстрованими показаннями з приводу дихальної недостатності та відкритої артеріальної протоки. Обидва випадки виникли в результаті невеликого ретроспективного дослідження 6 дітей, які лікувалися в одній лікарні в Австрії. У двох дітей розвинулася легенева кровотеча через 19 і 66 годин після початку лікування силденафілом. У висновку публікації зазначено, що лікування силденафілом здається ефективним у зменшенні тяжкої легеневої гіпертензії та гемодинамічної нестабільності у вкрай недоношених новонароджених з рефрактерною легеневою гіпертензією, але легенева кровотеча може являти собою явний побічний ефект лікування силденафілом у таких пацієнтів, імовірно, через раптову реверсію протокового шунта. Відповідно, у найбільш важких та рефрактерних випадках у цій популяції застосування силденафілу слід обмежити. Легенева кровотеча у дітей була додана як важливий потенційний ризик на запит Комітет з оцінки ризиків фармаконагляду (PRAC) ЕМА після проведеної власником реєстраційного посвідчення повної оцінки безпеки доклінічних даних, опублікованої медичної літератури, даних з клінічної безпеки та даних післяреєстраційної безпеки лікування, що стосуються теми легеневої кровотечі у дітей, які отримували силденафіл для лікування ЛАГ. PRAC ЕМА перевірів дані та погодився з висновком ВРП про те, що наразі недостатньо доказів для встановлення причинно-наслідкового зв'язку між легеневою кровотечею та силденафілом у дітей; однак, беручи до уваги серйозність і загрозливий для життя характер легеневої кровотечі у недоношених дітей, остаточна рекомендація PRAC (травень 2015 р.) полягала в тому, щоб включити легеневу кровотечу в ПУР як важливий потенційний ризик при наступній можливості та ретельно контролювати цей потенційний ризик в періодично оновлюваних звітах з безпеку (ПОЗБ) у майбутні періоди. Слід зазначити, що PRAC ЕМА не вимагав перегляду ІМЗ щодо легеневої кровотечі.
Фактори ризику та групи ризику	Легенева кровотеча може розвинути з більшою ймовірністю у недоношених новонароджених із більшою кількістю випадків бронхолегеневої дисплазії (БЛД); у пацієнтів з ЛАГ, які лікуються інгаляційним оксидом азоту (NO), особливо одночасно із силденафілом; у немовлят з низькою масою тіла при народженні та передчасним гестаційним віком, респіраторним дистрес-синдромом, інфекцією, чоловічої статі та з наявністю відкритої артеріальної протоки.
Заходи з мінімізації ризику	Відсутність заходів з мінімізації ризику

Таблиця 7. Відсутня інформація: Безпека для очей при довгостроковому застосуванні

Заходи з мінімізації ризику	Відсутність заходів з мінімізації ризику
-----------------------------	--

Таблиця 8. Відсутня інформація: Безпека застосування під час вагітності

Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> ІМЗ Розділ <i>Застосування у період вагітності та годування груддю</i></p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u></p> <p>Відсутні.</p>
-----------------------------	---

Таблиця 9. Відсутня інформація: Віддалена летальність

Заходи з мінімізації ризику	Відсутність заходів з мінімізації ризику
-----------------------------	--

П.3. Запланований план розвитку в післяреєстраційний період

П.С.1. Дослідження, які є умовою для отримання реєстраційного посвідчення

Не існує досліджень, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення або специфічних обов'язків для лікарського засобу Реваціо.

П.С.2. Перелік досліджень в плані розвитку в післяреєстраційний період

Дослідження A1481324

Мета дослідження: Перевірити не меншу ефективність силденафілу в дозі 80 мг у порівнянні з дозою 5 мг щодо смертності; тобто рівень смертності при застосуванні дози 80 мг є не гіршим, ніж подвійний рівень смертності при застосуванні дози 5 мг.

Дослідження A1481319

Мета дослідження: Отримати інформацію про дозування та застосування, безпеку та ефективність силденафілу (ЛІАГ) при його призначенні протягом тривалого періоду часу (1 рік) при фактичному застосуванні у дітей, які отримують силденафіл (ЛІАГ) в Японії.