

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Revatio 0,8 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr roztoku obsahuje sildenafilum 0,8 mg (ve formě sildenafili citras). Jedna 20ml lahvička obsahuje 12,5 ml roztoku (10 mg sildenafilu ve formě citrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Revatio injekční roztok je určen k léčbě dospělých pacientů (≥ 18 let) trpících plicní arteriální hypertenzí, kterým byl předepsán přípravek Revatio v perorální formě, ale dočasně nemohou perorální přípravek užívat, a jinak jsou klinicky i hemodynamicky stabilní.

Přípravek Revatio tablety je určen k léčbě dospělých pacientů trpících plicní arteriální hypertenzí třídy II a III podle klasifikace WHO, s cílem zlepšit fyzickou zdatnost. Byla prokázána účinnost v léčbě primární plicní hypertenze a plicní hypertenze při onemocnění pojivových tkání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu může zahájit a dále sledovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou plicní arteriální hypertenze. V případě zhoršení klinických funkcí navzdory léčbě přípravkem Revatio je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Přípravek Revatio injekční roztok je možné podat pouze pacientům, kterým byl předepsán přípravek Revatio tablety, jako náhrada perorálního podání v podmínkách, kdy dočasně nemohou perorální léčbu přípravkem Revatio užívat.

Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 12,5 ml (10 mg) 3x denně nebyla stanovena.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je 10 mg (odpovídající 12,5 ml) 3x denně podaná i.v. jako bolus (viz bod 6.6).

Dávka 10 mg přípravku Revatio injekční roztok je určena k zajištění expozice sildenafilu a jeho N-demetylovaného metabolitu a farmakologických účinků srovnatelných s dávkou 20 mg podanou p.o..

Použití u pacientů užívajících další léčivé přípravky

Jakékoli úpravě dávky musí předcházet pečlivé zhodnocení poměru přínosu a rizika. Úprava dávky směrem dolů na 20 mg 2x denně je vhodná při souběžném podání sildenafilu pacientům užívajícím

inhibitory CYP3A4, jako je erythromycin nebo sachinavir. Snížení dávky na 20 mg 1x denně je doporučeno při souběžném podání se silnějšími inhibitory CYP3A4 jako je klarithromycin, telithromycin a nefazodon. Pro užití sildenafilu s nejsilnějšími induktory CYP3A4 viz bod 4.3. Při souběžném podání s induktory CYP3A4 může existovat potřeba úpravy dávky sildenafilu (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Úprava dávkování není u starších pacientů potřeba. Klinická účinnost, měřená porovnáním vzdálenosti 6minutové chůze, může být u starších pacientů nižší.

Poškození ledvin

Úprava dávky při zahájení léčby není potřeba u pacientů s poškozením ledvin, včetně závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). Pouze pokud není léčba dobře snášena, je třeba zvážit, po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika, úpravu dávky směrem dolů na 20 mg 2x denně.

Poškození jater

U pacientů s poškozením jater (Child-Pugh skóre A a B) není úprava dávky při zahájení léčby potřeba. Pouze pokud není léčba dobře snášena, je třeba zvážit po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika úpravu dávky směrem dolů na 20 mg 2x denně.

Přípravek Revatio je kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater (Child-Pugh skóre C) (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Přípravek Revatio injekční roztok není doporučen k použití u dětí mladších 18 let vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Ukončení léčby

Dostupné údaje nenaznačují, že by přerušení p.o. léčby přípravkem Revatio bylo spojeno s rebound-efektem – zhoršením symptomů plicní arteriální hypertenze. Před ukončením léčby je ale vhodné zvážit postupné snižování dávky, aby se zabránilo případnému vzniku náhlého klinického zhoršení. Během období vysazování přípravku se doporučuje zvýšená pozornost.

Způsob podání

Přípravek Revatio injekční roztok je určen k intravenóznímu podání jako bolus. Viz bod 6.6 pro instrukce k použití.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užití s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý (jako je amylnitrit) nebo nitráty v jakékoli formě vzhledem k hypotenzivnímu účinku nitrátů (viz bod 5.1).

Současné podávání PDE5 inhibitorů, včetně sildenafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potenciálně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

Kombinace s nejsilnějšími inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (viz bod 4.5).

Pacienti, kteří v důsledku neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) ztratili zrak u jednoho oka, bez ohledu na to, zda tato příhoda souvisela s předchozím užitím PDE5 inhibitoru (viz bod 4.4) či nikoli.

Bezpečnost sildenafilu nebyla studována v následujících podskupinách pacientů a jeho užití je proto kontraindikováno:

Závažné poškození jater,

Nedávná anamnéza cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu,

Závažná hypotenze (krevní tlak < 90/50 mmHg) na počátku léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nejsou k dispozici údaje o užití sildenafilu podávaného i.v. u pacientů klinicky nebo hemodynamicky nestabilních. Proto se jeho podávání těmto pacientům nedoporučuje.

Účinnost přípravku Revatio nebyla zjišťována u pacientů se závažnou plicní arteriální hypertenzí (funkční třída IV). Dojde-li ke zhoršení klinických funkcí, je třeba zvážit možnost léčby doporučenou pro závažnou fázi onemocnění (např. epoprostenol) (viz bod 4.2).

Poměr přínosu a rizika sildenafilu nebyl zjišťován u pacientů s plicní arteriální hypertenzí funkční třídy I dle WHO. Studie se sildenafilem byly prováděny u forem plicní arteriální hypertenze: primární (idiopatické), při onemocnění pojivové tkáně a PAH při vrozené srdeční vadě (viz bod 5.1). Užití sildenafilu u jiných forem PAH není doporučeno.

Retinitis pigmentosa

Bezpečnost sildenafilu nebyla zjišťována u pacientů se známou dědičnou degenerativní poruchou retiny, jako je *Retinitis pigmentosa* (menší část těchto pacientů má dědičné poruchy fosfodiesterázy retiny), a proto není jeho použití doporučeno.

Vazodilatační účinek

Při předepisování sildenafilu by měl lékař pečlivě zvážit, zda by pacient s některými onemocněními mohl být nepříznivě ovlivněn mírným až středně silným vazodilatačním účinkem sildenafilu, např. pacient s hypotenzí, dehydratací, se závažnou obstrukcí odtoku krve z levé komory nebo autonomní dysfunkcí (viz bod 4.4).

Kardiovaskulární rizikové faktory

Po uvedení sildenafilu na trh v indikaci léčby erektilní dysfunkce, byly hlášeny případy závažných kardiovaskulárních příhod včetně infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, náhlé srdeční smrti, komorové arytmie, mozkového krvácení, tranzitorních ischemických atak, hypertenze a hypotenze. Tyto příhody se vyskytly v časové souvislosti s užitím sildenafilu. Většina z těchto pacientů, ale ne všichni, měla již dříve existující kardiovaskulární rizikové faktory. Řada hlášených příhod vznikla během nebo krátce po pohlavním styku a několik hlášených příhod vzniklo krátce po užití sildenafilu bez souvislosti se sexuální aktivitou. Není možné určit, zda tyto příhody souvisejí přímo s těmito nebo jinými faktory.

Priapismus

Sildenafil by měl být užíván s opatrností u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza či Peyroneova choroba) či u pacientů, kteří mají onemocnění predisponující k priapismu (jako je srpkovitá anémie, mnohočetný myelom či leukémie).

Při použití sildenafilu po uvedení přípravku na trh byla hlášena protrahovaná erekce a priapismus. V případě erekce, která přetrvává déle než 4 hodiny, má pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc. Pokud není priapismus okamžitě léčen, mohl by vést k poškození tkáně penisu a trvalé ztrátě potence (viz bod 4.8).

Vazookluzivní krize u pacientů se srpkovitou anémií

Sildenafil nesmí být podáván pacientům s plicní hypertenzí sekundární k srpkovité anémii. V klinických studiích byly u pacientů užívajících přípravek Revatio častěji hlášeny příhody vazookluzivní krize než u pacientů užívajících placebo, což mělo za následek předčasné ukončení studie.

Účinky na zrak

V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně hlášeny případy poruchy zraku. V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně a z observační studie hlášeny případy vzácného onemocnění neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) (viz bod 4.8). V případě náhlé poruchy zraku je nutné ihned ukončit léčbu a zvážit další možnosti léčby (viz bod 4.3).

Alfa-blokátory

Současné podávání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-blokátory může u některých vnímavých pacientů vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5). Aby se minimalizovala možnost vzniku posturální hypotenze, měli by pacienti, léčení alfa-blokátory, být před zahájením terapie sildenafilem hemodynamicky stabilní. Lékaři by měli pacienty poučit, jak se zachovat v případě, že se objeví příznaky hypotenze.

Krvácivé stavy

Studie provedené na lidských krevních destičkách naznačují, že sildenafil *in vitro* zesiluje antiagregační účinky nitroprusidu sodného. Informace o bezpečnosti podávání sildenafilu pacientům s krvácivými stavy či aktivním peptickým vředem nejsou k dispozici. Proto by těmto pacientům měl sildenafil být podáván pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika.

Antagonisté vitamínu K

U pacientů s plicní arteriální hypertenzí a zvláště u pacientů s plicní arteriální hypertenzí při onemocnění pojivové tkáně existuje možnost zvýšení rizika krvácení, je-li sildenafil podán pacientům již užívajícím antagonistu vitamínu K.

Venookluzivní choroba

O užití sildenafilu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí spojenou s plicní venookluzivní chorobou nejsou k dispozici žádné údaje. Při užití vazodilatačních přípravků (hlavně prostacyklinu) byly však u těchto pacientů hlášeny případy život ohrožujícího plicního edému. Proto když se u pacientů s plicní arteriální hypertenzí po podání sildenafilu objeví příznaky plicního edému, je třeba vzít v úvahu přidruženou venookluzivní chorobu.

Užívání sildenafilu s bosentanem

Účinnost sildenafilu u pacientů již léčených bosentanem nebyla přesvědčivě prokázána (viz body 4.5 a 5.1).

Současné použití s jinými inhibitory PDE5

Bezpečnost a účinnost kombinace sildenafilu s jinými inhibitory PDE5, včetně přípravku Viagra, nebyla u pacientů s PAH hodnocena. Proto se případné použití těchto kombinací nedoporučuje (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Není-li uvedeno jinak, studie lékových interakcí byly provedeny se zdravými dobrovolníky – muži, užívajícími sildenafil p.o.. Tyto výsledky jsou relevantní i pro další populace a cesty podání.

Účinky ostatních přípravků na i.v. sildenafil

Odhady vycházející z farmakokinetických modelů naznačují, že lékových interakcí s inhibitory CYP3A4 bude méně než těch pozorovaných u p.o. sildenafilu. Závažnost těchto interakcí lze očekávat nižší pro i.v. sildenafil, protože interakce p.o. sildenafilu jsou alespoň z části ovlivněné first pass efektem metabolismu.

Účinky ostatních přípravků na p.o. sildenafil

In vitro studie

Metabolizmus sildenafilu je zprostředkován převážně cytochromem P450 (CYP), izoformou 3A4 (hlavní cesta) a 2C9 (vedlejší cesta). Proto inhibitory těchto izoenzymů mohou snížit clearance sildenafilu a induktory těchto enzymů mohou jeho clearance zvýšit. Pro doporučení dávek viz body 4.2 a 4.3.

In vivo studie

Bylo hodnoceno souběžné podání p.o. sildenafilu a i.v. epoprostenolu (viz bod 4.8 a 5.1).

Účinnost a bezpečnost sildenafilu souběžně podávaného s jinou léčbou plicní arteriální hypertenze (např. ambrisentan, iloprost) nebyla v kontrolovaných studiích zjišťována. Proto je v případě souběžné léčby nutná opatrnost.

Bezpečnost a účinnost sildenafilu při souběžném podání s jinými inhibitory PDE5 nebyla u pacientů s plicní arteriální hypertenzí zjišťována (viz bod 4.4).

Populační farmakokinetická analýza dat z klinických studií plicní arteriální hypertenze ukázala snížení clearance sildenafilu a/nebo zvýšení perorální biologické dostupnosti, pokud byl sildenafil podáván spolu se substráty CYP3A4 či s kombinací substrátů CYP3A4 a beta-blokátorů. Tyto faktory byly jediné, které statisticky významně ovlivňovaly farmakokinetiku p.o. sildenafilu u pacientů s plicní hypertenzí. Expozice sildenafilu u pacientů užívajících substráty CYP3A4 či substráty CYP3A4 s beta-blokátory byla o 43 % a o 66 % vyšší než u pacientů, kteří tuto skupinu léků neužívali. Expozice sildenafilu byla 5x vyšší při p.o. dávce 80 mg 3x denně ve srovnání s expozicí při p.o. dávce 20 mg 3x denně. Toto rozmezí koncentrací pokrývá vzestup expozice sildenafilu pozorovaný ve specificky navržených studiích lékových interakcí s inhibitory CYP3A4 (kromě nejsilnějších inhibitorů CYP3A4, např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir).

Předpoklad, že induktory CYP3A4 mají značný vliv na farmakokinetiku p.o. sildenafilu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí, byl potvrzen v interakční studii *in vivo* s induktorem CYP3A4 bosentanem.

Současné podávání bosentanu (středně silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a možná i CYP2C19) v dávce 125 mg 2x denně se sildenafilem v p.o. dávce 80 mg 3x denně (při rovnovážném stavu) po dobu 6 dnů vedlo u zdravých dobrovolníků k 63 % snížení AUC sildenafilu. Populační farmakokinetická analýza údajů o sildenafilu získaných od dospělých pacientů s PAH v klinických hodnoceních zahrnujících 12týdenní studii k zhodnocení účinnosti a bezpečnosti perorálně podávaného sildenafilu v dávce 20 mg třikrát denně, přidaného ke stabilní dávce bosentanu (62,5 mg – 125 mg dvakrát denně), ukázala snížení expozice sildenafilu při souběžném podávání s bosentanem podobné tomu, které bylo pozorováno u zdravých dobrovolníků (viz body 4.4 a 5.1).

Účinnost sildenafilu je třeba více monitorovat u pacientů, kteří souběžně užívají silné induktory CYP3A4, jako je karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, třezalka a rifampicin.

Současné podávání inhibitoru HIV proteázy ritonaviru, který je vysoce účinným inhibitorem P450, při rovnovážném stavu (500 mg 2x denně) a p.o. sildenafilu (100 mg, jedna dávka) vedlo k 300 % (čtyřnásobnému) vzestupu C_{max} sildenafilu a 1000 % (jedenáctinásobnému) vzestupu plazmatické AUC sildenafilu. Po 24 hodinách byly plazmatické hladiny sildenafilu stále kolem 200 ng/ml, v porovnání s 5 ng/ml při podávání sildenafilu samotného. To je v souladu s výrazným účinkem ritonaviru na široké spektrum substrátů P450. Vzhledem k těmto výsledkům je současné podávání sildenafilu a ritonaviru pacientům s plicní arteriální hypertenzí kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání inhibitoru HIV proteázy sachinaviru, inhibitoru CYP3A4, při rovnovážném stavu (1200 mg 3x denně) spolu s p.o. sildenafilem (100 mg, jedna dávka) vedlo ke 140 % vzestupu C_{max} sildenafilu a 210 % vzestupu AUC sildenafilu. Sildenafil neměl žádný účinek na farmakokinetiku sachinaviru. Pro doporučení dávek viz body 4.2 a 4.3.

Pokud byla jednotlivá dávka 100 mg p.o. sildenafilu podána s erythromycinem, středně silným inhibitorem CYP3A4, při rovnovážném stavu (500 mg 2x denně po dobu 5 dnů), došlo k 182 %

vzestupu systémové expozice sildenafilu (AUC). Pro doporučení dávek viz body 4.2 a 4.3.

U zdravých mužských dobrovolníků nebyly pozorovány známky vlivu azithromycinu (500 mg denně po dobu 3 dnů) na AUC, C_{max} , T_{max} , eliminační konstantu nebo následný poločas p.o. sildenafilu nebo jeho hlavních cirkulujících metabolitů. Není potřeba úprava dávek. Cimetidin (800 mg), inhibitor cytochromu P450 a nespecifický inhibitor CYP3A4, způsoboval 56 % vzestup plazmatických koncentrací sildenafilu, pokud byl podáván zdravým dobrovolníkům současně se sildenafilem v dávce 50 mg. Není potřeba úprava dávek.

Nejsilnější inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol a itraconazol mají zřejmě účinky podobné jako ritonavir (viz bod 4.3). Inhibitory CYP3A4 jako je klarithromycin, telithromycin a nefazodon) mají zřejmě účinek mezi účinkem ritonaviru a inhibitory CYP3A4 jako je sachinavir nebo erythromycin, předpokládá se sedminásobný vzestup expozice. Proto jsou-li užívány inhibitory CYP3A4, je doporučena úprava dávkování viz bod 4.2.

Populační farmakokinetická analýza u pacientů s plicní arteriální hypertenzí užívajících p.o. sildenafil naznačuje, že souběžné podání beta-blokátorů v kombinaci se substráty CYP3A4 může vyústit v další vzestup expozice sildenafilu ve srovnání s podáním samotných substrátů CYP3A4.

Grapefruitová šťáva je slabým inhibitorem metabolismu CYP3A4 ve střevní stěně a může vést k mírnému vzestupu plazmatických hladin p.o. sildenafilu. Není potřeba úprava dávek, nicméně se nedoporučuje souběžné podání sildenafilu a grapefruitové šťávy.

Jednotlivá dávka antacid (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý) neovlivnila biologickou dostupnost p.o. sildenafilu.

Současné podávání perorální antikoncepce (ethinylestradiol 30 μ g a levonorgestrel 150 μ g) nemělo na farmakokinetiku p.o. sildenafilu žádný vliv.

Nikorandil je hybridní aktivátor draslíkových kanálů a nitrát. Vzhledem k nitrátové složce má potenciál k závažným interakcím se sildenafilem (viz bod 4.3).

Účinky p.o. sildenafilu na jiné přípravky

In vitro studie

Sildenafil je slabý inhibitor cytochromu P450, izoforem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 ($IC_{50} > 150$ μ M).

Neexistují data týkající se interakce sildenafilu a nespecifických inhibitorů fosfodiesterázy, jako je teofylin a dipyridamol.

In vivo studie

Při podání p.o. sildenafilu (50 mg) souběžně s tolbutamidem (250 mg) či warfarinem (40 mg), které jsou oba metabolizovány na CYP2C9, nebyly pozorovány žádné interakce.

Sildenafil p.o. neměl významný vliv na expozici atorvastatinu (AUC zvýšeno o 11 %), z čehož lze usuzovat, že sildenafil nemá klinicky významný účinek na CYP3A4.

Žádné interakce nebyly pozorovány ani mezi sildenafilem (100 mg, jedna p.o. dávka) a acenokumarolem.

Sildenafil p.o. (50 mg) nepotencoval prodloužení doby krvácení, způsobené kyselinou acetylsalicylovou (150 mg).

Sildenafil p.o. (50 mg) nepotencoval hypotenzivní účinek alkoholu u zdravých dobrovolníků s průměrnou maximální hladinou alkoholu v krvi 80 mg/dl.

Ve studii se zdravými dobrovolníky vedl p.o. sildenafil při rovnovážném stavu (80 mg 3x denně) k 50% vzestupu AUC bosentanu (125 mg 2x denně). Populační farmakokinetická analýza údajů ze studie u dospělých pacientů s PAH na základní léčbě bosentanem (62,5 mg – 125 mg 2x denně) ukázala při souběžném podávání sildenafilu v ustáleném stavu (20 mg 3x denně) vzestup AUC bosentanu v menším rozsahu (20% (95% CI: 9,8 - 30,8), než bylo pozorováno u zdravých dobrovolníků při souběžném podávání s 80 mg sildenafilu 3x denně (viz body 4.4 a 5.1).

Ve specifické studii interakcí, kde byl p.o. sildenafil (100 mg) podáván současně s amlodipinem u hypertenzivních pacientů, došlo k přídatnému snížení systolického krevního tlaku vleže o 8 mmHg. Odpovídající přídatné snížení diastolického tlaku vleže bylo 7 mmHg. Tato přídatná snížení tlaku byla srovnatelná s podáním samotného sildenafilu zdravým dobrovolníkům.

Ve třech specifických studiích lékových interakcí byl pacientům s benigní hyperplázií prostaty (BPH) stabilizovaným na terapii doxazosinem podáván současně doxazosin (4 mg a 8 mg) a p.o. sildenafil (25 mg, 50 mg či 100 mg). V těchto studovaných populacích byl pozorován přídatný pokles systolického a diastolického krevního tlaku vleže průměrně o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg a 8/4 mmHg v uvedeném pořadí a průměrný pokles krevního tlaku vestoje o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg a 4/5 mmHg. Když byly sildenafil a doxazosin podávány současně pacientům stabilizovaným na léčbě doxazosinem, byly vzácně hlášeny případy pacientů, kteří měli epizody symptomatické posturální hypotenze. Tato hlášení zahrnovala závrať a točení hlavy, ale nikoliv synkopy. Současné podávání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-blokátory může u některých vnímavých pacientů vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.4).

Sildenafil (100 mg, jedna p.o. dávka) neovlivnil farmakokinetiku inhibitoru HIV proteázy sachinaviru, jenž je substrátem/inhibitorem CYP3A4, v rovnovážném stavu.

Ve shodě se známými účinky sildenafilu na metabolismus oxidu dusnatého/cyklického guanosin monofosfátu (cGMP) (viz bod 5.1) je sildenafil schopen zesilovat hypotenzivní účinky nitrátů. Jeho současné užití s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý nebo nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Riocigvát: Předklinické studie ukázaly aditivní systémový účinek při snižování krevního tlaku, když byly inhibitory PDE5 kombinovány s riocigvátem. V klinických studiích bylo prokázáno, že riocigvát zesiluje hypotenzní účinek inhibitorů PDE5. U sledované populace nebyl prokázán příznivý klinický účinek kombinace. Současné užívání riocigvátu s PDE5 inhibitory, včetně sildenafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Sildenafil p.o. nemá žádný klinicky významný dopad na plazmatické hladiny perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg).

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku a kontracepce u mužů i žen

Vzhledem k nedostatku údajů o účinku přípravku Revatio na těhotné ženy, není doporučeno jeho užití u žen ve fertilním věku, pokud neužívají vhodnou kontracepční metodu.

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje týkající se použití sildenafilu u těhotných žen. Studie se zvířaty neukazují žádný přímý nebo nepřímý nežádoucí účinek na těhotenství a vývoj zárodku/plodu. Studie se zvířaty prokázaly toxicitu týkající se postnatálního vývoje (viz bod 5.3).

Vzhledem k nedostatku údajů by v případech, kdy to není nezbytné, neměl být přípravek Revatio podáván těhotným ženám.

Kojení

Nejsou k dispozici dostatečné a řádně kontrolované studie u kojících žen. Údaje získané od jedné kojící ženy naznačují, že sildenafil a jeho aktivní metabolit N-desmetylsildenafil jsou vylučovány do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích. K nežádoucím příhodám u kojených dětí nejsou dostupné žádné klinické údaje, ale nepředpokládá se, že by přijaté množství způsobovalo nějaké nežádoucí účinky. Předepisující lékaři musí důkladně zvážit klinickou potřebu sildenafilu u matky a případné nežádoucí účinky na kojené dítě.

Fertilita

Neklinická data neprokázala na základě běžných studií fertility žádné riziko pro člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Revatio má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k tomu, že byly v klinických studiích sildenafilu popsány závratě a poruchy zraku, pacienti by předtím, než budou řídit či používat stroje, měli být poučeni o tom, jak mohou být přípravkem Revatio ovlivněni.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky vyplývající z léčby přípravkem Revatio podaným i.v. jsou podobné těm pozorovaným při léčbě přípravkem Revatio podaným p.o.. Vzhledem k tomu, že o použití přípravku Revatio podaného i.v. jsou pouze omezené údaje, a farmakokinetické modely naznačují, že při podání 20 mg p.o. a 10 mg i.v. se dosahuje podobných plazmatických expozičních, jsou bezpečnostní informace pro přípravek Revatio podaný i.v. podpořené údaji o přípravku Revatio podaného p.o.

Intravenózní podání

10mg dávka přípravku Revatio injekční roztok předpovídá zajištění celkové expozice volného sildenafilu a jeho N-demetylovaného metabolitu a jejich kombinovaného farmakologického účinku srovnatelného s účinky 20mg dávky podané p.o.

Otevřená studie A1481262 v 1 centru, s jednou dávkou zjišťovala bezpečnost, tolerabilitu a farmakokinetiku jednorázové intravenózní dávky sildenafilu (10 mg) podanou jako bolus pacientům s PAH, kteří již užívali a byli stabilní na dávce přípravku Revatio 20 mg 3x denně podané p.o..

Celkově bylo zařazeno a dokončilo studii 10 pacientů s PAH. Střední změny v systolickém a diastolickém krevním tlaku měřeném ve stoje byly malé (< 10 mmHg) a vrátily se k původním hodnotám za 2 hodiny. S těmito změnami nebyly spojeny příznaky hypotenze. Střední změny srdečního tepu byly klinicky nevýznamné. 2 subjekty zaznamenaly celkem 3 nežádoucí účinky (zčervenání, flatulence a návaly horka). Ve studii byl zaznamenán 1 závažný nežádoucí účinek u subjektu se závažnou ischemickou kardiomyopatií, který prodělal komorovou fibrilaci a zemřel 6 dnů po podání poslední dávky studijní medikace; tento účinek byl vyhodnocen jako nesouvisející se studijní medikací.

Perorální podání

V pivotní, placebem kontrolované studii léčby plicní arteriální hypertenze přípravkem Revatio, bylo randomizováno celkem 207 pacientů k léčbě přípravkem Revatio podaným p.o. v dávkách 20 mg, 40 mg a 80 mg 3x denně a 70 pacientů k užívání placeba. Délka léčby byla 12 týdnů. Celková četnost přerušení léčby ve skupině léčené sildenafilem v dávkách 20 mg, 40 mg a 80 mg 3x denně byla 2,9%, 3% resp. 8,5%, ve srovnání s 2,9% ve skupině užívající placebo. Z 277 pacientů, kteří dokončili léčbu v pivotní studii, jich 259 vstoupilo do rozšířené dlouhodobé studie. Byly podávány dávky do 80 mg 3x denně (4násobně vyšší než doporučená dávka 20 mg 3x denně) a po 3 letech dostávalo dávku přípravku Revatio 80 mg 3x denně 87% ze 183 pacientů.

V placebem kontrolované studii s přípravkem Revatio, jako přídatné léčby k intravenózně podanému epoprostenolu v léčbě plicní arteriální hypertenze, bylo 134 pacientů léčeno přípravkem Revatio

podaným p.o. (ve fixní titraci začínající na 20 mg s přechodem na 40 mg a posléze na 80 mg, 3x denně, dle snášenlivosti) a epoprostenolem a 131 pacientů léčených placebem a epoprostenolem. Délka léčby byla 16 týdnů. Celková četnost přerušeni léčby u pacientů léčených sildenafilem/epoprostenolem z důvodu nežádoucích účinků byla 5,2 % v porovnání s 10,7 % u pacientů užívajících placebo/epoprostenol. Nově hlášené nežádoucí účinky, které se objevily častěji u skupiny užívající sildenafil/epoprostenol, byly oční hyperemie, rozmazané vidění, ucpaný nos, noční pocení, bolest zad a sucho v ústech. Známé nežádoucí účinky – bolest hlavy, návaly, bolest končetin a otok - byly zaznamenány s vyšší četností u pacientů léčených sildenafilem/ epoprostenolem ve srovnání s placebem/ epoprostenolem. Ze všech subjektů, které dokončily původní studii, jich 242 vstoupilo do rozšířené dlouhodobé studie. Byly podávány dávky do 80 mg 3x denně a po 3 letech dostávalo dávku přípravku Revatio 80 mg 3x denně 68% ze 133 pacientů.

Ve 2 placebem kontrolovaných studiích s přípravkem Revatio podaným p.o. byly nežádoucí příhody všeobecně mírné až střední závažnosti. Nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě přípravkem Revatio (10 % nebo více) v porovnání s placebem byla bolest hlavy, návaly, dyspepsie, průjem a bolesti končetin.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky, které se vyskytly u > 1 % pacientů léčených přípravkem Revatio a byly častější (rozdíl > 1 %) u přípravku Revatio v pilotní studii nebo v souboru kombinovaných dat získaných z placebem kontrolovaných studií léčby plicní arteriální hypertenze při p.o. dávkách 20, 40 a 80 mg 3x denně. Jsou seřazeny podle skupin a frekvence (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných dat není možné určit)). V každém určení frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedena kurzívou.

MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0)	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Časté	celulitida, chřipka, bronchitida, sinusitida, rinitida, gastroenteritida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	anémie
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	retence tekutin
Psychiatrické poruchy	
Časté	insomnie, úzkost
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	bolest hlavy
Časté	migréna, třes, parestézie, pocity pálení, hypestezie
Poruchy oka	
Časté	krvácení retiny, poškození zraku, rozmazané vidění, fotofobie, chromatopsie, cyanopsie, podráždění oka, oční hyperemie
Méně časté	snížení ostrosti zraku, dvojité vidění, nepříjemný pocit v oku
Není známo	<i>Neareritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION)*, retinální cévní okluze*, poruchy zorného pole*</i>
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	vertigo
Není známo	<i>náhlá ztráta sluchu</i>

MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0)	Nežádoucí účinky
Cévní poruchy Velmi časté Není známo	flush <i>hypotenze</i>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté	epistaxe, kašel, ucpaný nos
Gastrointestinální poruchy Velmi časté Časté	průjem, dyspepsie gastritida, refluxní choroba jícnu, hemoroidy, abdominální distenze, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně Časté Není známo	alopecie, erytém, noční pocení <i>vyrážka</i>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté Časté	bolest končetin myalgie, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Méně časté	hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu Méně časté Není známo	penilní hemoragie, hematospermie, gynekomastie <i>priapismus, zvýšená erekce</i>
Čelkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté	horečka

*Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících sildenafil pro léčbu erektilní dysfunkce (MED).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ve studiích jednotlivých p.o. dávek až do 800 mg u zdravých dobrovolníků byly nežádoucí účinky podobné těm, které byly pozorované při nižších dávkách, ale jejich míra výskytu a závažnost stoupala. Při jednotlivé p.o. dávce 200 mg byla incidence nežádoucích reakcí vzrůstající (bolest hlavy, návaly, závratě, dyspepsie, otok nosní sliznice a porucha zraku).

V případě předávkování je vhodné zahájit dle potřeby standardní podpůrnou terapii. Renální dialýza nezrychluje clearance sildenafilu, protože je silně vázán na bílkoviny plazmy a není vylučován močí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, léky užívané k léčbě erektilní dysfunkce, ATC kód: G04BE03

Mechanismus účinku

Sildenafil je silný a selektivní inhibitor cGMP specifické fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), enzymu zodpovědného za degradaci cGMP. Enzym PDE5 je kromě kavernózního tělíska v penisu přítomen i ve svalovině plicních cév. Sildenafil tedy v hladkých svalech plicních cév zvyšuje hladinu cGMP a vede tak k jejich relaxaci. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí to vede k selektivní vazodilataci plicního řečiště a v menší míře i k systémové vazodilataci.

Farmakodynamický účinek

Studie *in vitro* ukázaly, že sildenafil je selektivní k PDE5. Jeho účinek je mohutnější na PDE5 než na ostatní známé fosfodiesterázy. Ve srovnání s PDE6, která je zapojena do fototransdukční kaskády v sítnici, je selektivita k PDE5 10násobná. Selektivita oproti PDE1 je 80násobná a oproti PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11 potom 700násobná. Sildenafil má především více jak 4000násobnou selektivitu k PDE5 než k PDE3, izoformě fosfodiesterázy specifické k cAMP, zapojené do kontroly srdeční kontraktility.

Sildenafil způsobuje mírný a přechodný pokles systémového krevního tlaku, který ve většině případů nemá klinické projevy. Po dlouhodobém podávání 80 mg 3x denně p.o. pacientům se systémovou hypertenzí došlo k poklesu v průměru o 9,4 mmHg a 9,1 mmHg, od výchozích hodnot systolického a diastolického krevního tlaku vleže. Po dlouhodobém podávání 80 mg 3x denně p.o. pacientům s plicní arteriální hypertenzí byly pozorovány menší účinky na krevní tlak (snížení systolického i diastolického tlaku o 2 mmHg). Při doporučené dávce 20 mg 3x p.o. denně nebylo pozorováno snížení systolického ani diastolického tlaku.

Jednotlivá perorální dávka sildenafilu do výše 100 mg neměla u zdravých dobrovolníků žádné klinicky významné účinky na EKG. Při chronickém dávkování 80 mg 3x denně pacientům s plicní arteriální hypertenzí nebyly hlášeny žádné významné změny na EKG.

Ve studii zkoumající hemodynamický účinek jednotlivé dávky 100 mg sildenafilu u 14 pacientů se závažným onemocněním koronárních tepen (> 70 % stenóza alespoň jedné koronární tepny) byl průměrný systolický a diastolický tlak v klidu snížen o 7 % a 6 % v porovnání s výchozí hodnotou. Průměrný plicní systolický tlak byl snížen o 9 %. Sildenafil nevykazoval žádný účinek na srdeční výdej a nezhoršoval průtok zúženými koronárními tepnami.

U některých testovaných subjektů byla jednu hodinu po užití dávky 100 mg pozorována za použití Farnsworth-Munsellova testu se 100 odstíny mírná a přechodná porucha rozlišování barev (modrá/zelená), dvě hodiny po dávce nebyl žádný efekt patrný. Předpokládaný mechanismus této změny v rozlišení barev je spojen s inhibicí PDE6, která je zapojena do kaskády fototransdukce v retině. Sildenafil nemá vliv na zrakovou ostrost nebo vnímání kontrastu. V malé, placebem kontrolované studii pacientů s prokázanou makulární degenerací spojenou s raným věkem (n=9), nevykazoval sildenafil v jednotlivé dávce 100 mg významný vliv na provedené zrakové testy (zraková ostrost, Amslerova mřížka, rozlišení barev simulovaného semaforu, Humphreyho perimetr a fotostres).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost sildenafilu podaného i.v. u dospělých pacientů s PAH

10mg dávka přípravku Revatio injekční roztok předpokládá zajištění celkové expozice volného sildenafilu a jeho N-demetylovaného metabolitu a jejich kombinovaného farmakologického účinku srovnatelného s účinky 20mg dávky podané p.o.. Tento odhad je založen pouze na farmakokinetických údajích (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). Důsledky následné nižší expozice aktivnímu N-

demetylovanému metabolitu pozorované po opakovaném i.v. podání přípravku Revatio nebyly zjišťovány. Nebyly provedeny žádné studie pro potvrzení srovnatelné účinnosti obou lékových forem.

Otevřená studie A1481262 v 1 centru, s jednou dávkou zjišťovala bezpečnost, tolerabilitu a farmakokinetiku jednorázové intravenózní dávky sildenafilu (10 mg) podanou jako bolus pacientům s PAH, kteří již užívali a byli stabilní na dávce přípravku Revatio 20 mg 3x denně podané p.o..

Celkově bylo zařazeno a dokončilo studii 10 pacientů. 8 subjektů užívalo bosentan a 1 subjekt užíval treprostinil navíc k bosentanu a přípravku Revatio. Po podání dávky byl po 30, 60, 120, 180 a 360 minutách měřen krevní tlak v sedě a ve stoje a srdeční tep. Střední změny oproti původním hodnotám krevního tlaku vsedě byly nejvyšší po 1 hodině, -9,1 mmHg (SD ± 12,5) pro systolický a -3,0 mmHg (SD ± 4,9) pro diastolický krevní tlak. Střední změny v systolickém a diastolickém krevním tlaku měřeném ve stoje byly malé (< 10 mmHg) a vrátily se k původním hodnotám za 2 hodiny.

Účinnost sildenafilu podaného p.o. u dospělých pacientů s PAH

Randomizovaná dvojitě slepá studie kontrolovaná placebem byla provedena u 278 pacientů s primární PAH, sekundární PAH při onemocnění pojivové tkáně a PAH po chirurgické korekci vrozené srdeční vady. Pacienti byli randomizováni do jedné ze čtyř skupin: placebo, 20 mg sildenafilu, 40 mg sildenafilu a 80 mg sildenafilu, v dávce 3x denně. Z 278 randomizovaných pacientů 277 obdrželo alespoň jednu dávku studovaného léku. Studovaná populace se skládala z 68 (25 %) mužů a 209 (75 %) žen průměrného věku 49 let (rozmezí 18-81 let) s výchozí hodnotou 6minutového testu chůze v rozmezí 100 až 450 metrů včetně (průměr: 344 metrů). 175 pacientů (63 %) bylo diagnostikováno s primární plicní hypertenzí, 84 (30 %) bylo diagnostikováno s plicní arteriální hypertenzí při onemocnění pojivové tkáně a 18 (7 %) pacientů bylo diagnostikováno s plicní arteriální hypertenzí po chirurgické korekci vrozené srdeční vady. Studie se účastnilo nejvíce pacientů se třídou II dle WHO klasifikace (107/277, 39 %) nebo III (160/277, 58 %) s průměrnou výchozí vzdáleností 6minutové chůze 378 resp. 326 metrů; méně pacientů bylo se třídou I (1/277, 0,4 %) nebo IV (9/277, 3 %). Pacienti s ejekční frakcí levé komory < 45 % nebo indexem komorového zkrácení < 0,2 nebyli studováni.

Sildenafil (nebo placebo) byl přidán k výchozí terapii, která mohla zahrnovat kombinaci antikoagulace, digoxinu, blokátoru kalciového kanálu, diuretika nebo kyslíku. Užití prostacyklinu, prostacyklinových analogů a antagonistů endotelinových receptorů jako přídatné terapie nebylo dovoleno, a stejně tak nebylo dovoleno doplňování argininu. Pacienti, kteří dříve selhali v terapii bosentanem byli ze studie vyloučeni.

Primárním sledovaným parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti 6minutové chůze (6minute walk distance, 6MWD) od výchozích hodnot ve 12. týdnu. Statisticky významné prodloužení 6MWD bylo pozorováno u všech tří dávkovacích schémat sildenafilu v porovnání s placebem. Prodloužení 6MWD, korigované o placebo, bylo 45 m ($p < 0,0001$), 46 m ($p < 0,0001$) a 50 m ($p < 0,0001$) pro sildenafil v dávce 20 mg, 40 mg a 80 mg 3x denně v tomto pořadí. Rozdíl mezi jednotlivými dávkami sildenafilu nebyl významný. U pacientů s výchozí hodnotou 6MWD < 325 metrů byla pozorována zlepšená účinnost při použití vyšších dávek (o placebo korigované zlepšení o 58 metrů u dávky 20 mg 3x denně, o 65 metrů u dávky 40 mg 3x denně a o 87 metrů u dávky 80 mg 3x denně).

Při analýze podle funkčních tříd WHO byl u skupiny užívající dávku 20 mg pozorován statisticky významný nárůst ve 6MWD. U třídy II a třídy III byly pozorovány nárůsty (korigované o placebo) o 49 metrů ($p = 0,0007$) resp. o 45 metrů ($p = 0,0031$)

Zlepšení 6MWD bylo zřetelné po 4 týdnech léčby a tento účinek přetrvával v 8. a 12. týdnu. Výsledky byly u podskupin všeobecně konzistentní, vzhledem k etiologii (primární PAH a PAH při onemocnění pojivové tkáně), funkční třídě dle WHO, pohlaví, rase, místu, průměrném plicním arteriálním tlaku (mPAP) a indexu plicní vaskulární rezistence (PVRI).

Pacienti užívající všechny dávky sildenafilu dosáhli ve srovnání s těmi, kteří užívali placebo, statisticky významného snížení středního plicního arteriálního tlaku (mPAP) a plicní vaskulární rezistence (PVR). Účinky léčby korigované o placebo u mPAP byly -2,7 mmHg ($p=0,04$) u sildenafilu

20 mg 3x denně, -3 mmHg ($p=0,01$) u sildenafilu 40 mg 3x denně a $-5,1$ mmHg ($p=0,0001$) u sildenafilu 80 mg 3x denně. Účinky léčby korigované o placebo u PVR byly -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0051$) u sildenafilu 20 mg 3x denně, -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) u sildenafilu 40 mg 3x denně a -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0,0001$) u sildenafilu 80 mg 3x denně. Ve 12 týdnů bylo u sildenafilu 20 mg, 40 mg resp. 80 mg procentní snížení PVR (11,2%, 12,9 %, 23,3 %) proporcčně větší než snížení systémové vaskulární rezistence (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Vliv sildenafilu na mortalitu není znám.

Vyšší podíl pacientů léčených jednotlivými dávkami sildenafilu (tj. 28 %, 36 % resp. 42 % subjektů užívajících sildenafil v dávce 20 mg, 40 mg resp. 80 mg 3x denně) vykazoval ve 12 týdnů zlepšení alespoň o jednu funkční třídu dle WHO v porovnání s placebem (7%). Poměr šancí (Odds ratio) byl 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) a 5,75 ($p<0,0001$).

Dlouhodobá data o přežití u dosud neléčených pacientů

Pacienti zařazení do pilotní studie s perorálním podáním měli možnost pokračovat v dlouhodobé rozšířené otevřené studii. Po 3 letech dostávalo 87% pacientů dávku 80 mg 3x denně. V pilotní studii bylo přípravkem Revatio léčeno 207 pacientů a jejich dlouhodobý status přežití byl sledován po dobu nejméně 3 let. V této populaci byly odhady přežití dle Kaplan-Meierovy metody 96 % v prvním roce, 91 % v druhém roce a 82 % v třetím roce. Přežití u pacientů WHO funkční třídy II bylo při výchozích hodnotách 99 % v prvním roce, 91 % v druhém roce a 84 % v třetím roce a u pacientů WHO funkční třídy III bylo při výchozích hodnotách 94 % v prvním roce, 90 % v druhém roce a 81 % v třetím roce.

Účinnost sildenafilu podaného p.o. u dospělých pacientů s PAH (v kombinaci s epoprostenolem)

Byla provedena randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie s 276 pacienty s PAH, kteří byli stabilizováni na léčbě intravenózně podaným epoprostenolem. Mezi pacienty s PAH byli zařazení pacienti s primární PAH (212/267, 79 %) a PAH při onemocnění pojivových tkání (55/267, 21 %). Většina pacientů patřila podle výchozích hodnot WHO klasifikace do funkční třídy II (68/267, 26%) nebo III (175/267, 66 %); méně pacientů patřilo do funkční třídy I (3/267, 1 %) nebo IV (16/267, 6 %); u minima pacientů (5/267, 2 %) WHO funkční třída nebyla známa. Pacienti byli randomizováni do skupiny užívající placebo nebo sildenafil (ve fixní titraci začínající na 20 mg s přechodem na 40 mg a posléze na 80 mg, 3x denně, dle snášenlivosti) užívané v kombinaci s intravenózním epoprostenolem.

Primárním sledovaným parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti 6minutové chůze od výchozích hodnot v 16 týdnů. V porovnání s placebem byl zaznamenán statisticky významný příznivější účinek sildenafilu na vzdálenost při 6minutové chůzi. Byl zaznamenán, o hodnoty placeba korigovaný, průměrný nárůst vzdálenosti chůze o 26 metrů ve prospěch sildenafilu (95% CI: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). U pacientů s výchozí hodnotou vzdálenosti chůze ≥ 325 metrů byl pozorován efekt léčby 38,4 metru ve prospěch sildenafilu; u pacientů s výchozí hodnotou vzdálenosti chůze < 325 metrů byl pozorován léčebný efekt 2,3 metry ve prospěch placeba. U pacientů s primární PAH byl efekt léčby 31,1 metru v porovnání se 7,7 metru u pacientů s PAH při onemocnění pojivových tkání. Rozdíl ve výsledcích mezi randomizovanými podskupinami mohl být náhodný vzhledem k omezené velikosti skupin.

Pacienti léčení sildenafilem dosáhli statisticky významného snížení středního tlaku v plicnici (mPAP) ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo. Byl zaznamenán, o hodnoty placeba korigovaný, průměrný efekt léčby $-3,9$ mmHg ve prospěch sildenafilu (95% CI: $-5,7$; $-2,1$) ($p=0,00003$). Doba do klinického zhoršení byla sekundárním cílovým ukazatelem, definovaným jako doba od randomizace do zaznamenání prvních příznaků klinického zhoršení (úmrtí, transplantace plic, zahájení léčby bosentanem nebo klinické zhoršení vyžadující změnu léčby epoprostenolem). Léčba sildenafilem významně prodlužuje dobu do klinického zhoršení PAH v porovnání s placebem ($p=0,0074$). Příznaky klinického zhoršení zaznamenalo 23 subjektů ve skupině užívající placebo (17,6 %) v porovnání s 8 subjekty ve skupině léčené sildenafilem (6,0 %).

Dlouhodobá data o přežití ze studie s epoprostenolem

Pacienti zařazení do studie s přídatnou léčbou epoprostenolem, měli možnost pokračovat v dlouhodobé rozšířené otevřené studii. Po 3 letech dostávalo 68% pacientů dávku 80 mg 3x denně.

Celkem 134 pacientů bylo léčeno přípravkem Revatio v původní studii a jejich dlouhodobý status přežití byl hodnocen po nejméně 3 letech. V této populaci byly odhady přežití dle Kaplan/Meierovy metody po 1 roce 92%, po 2 letech 81% a po 3 letech 74%.

Účinnost a bezpečnost u dospělých pacientů s PAH (při použití v kombinaci s bosentanem)

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u 103 klinicky stabilních subjektů s PAH (funkční třída II a III dle WHO klasifikace), léčených bosentanem po dobu nejméně tří měsíců. Mezi pacienty s PAH byli zařazeni pacienti s primární PAH a PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem nebo sildenafilem (20 mg 3x denně) v kombinaci s bosentanem (62,5 – 125 mg 2x denně). Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna 6MWD ve 12. týdnu oproti výchozí hodnotě. Výsledky ukazují, že u 6MWD neexistuje žádný významný rozdíl v pozorované průměrné změně od výchozí hodnoty mezi sildenafilem 20 mg a placebem (13,62 metru (95% CI: -3,89 až 31,12) oproti 14,08 metru (95% CI: -1,78 až 29,95)).

Byly pozorovány rozdíly v 6MWD mezi pacienty s primární PAH a PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně. U subjektů s primární PAH (67 subjektů) činila průměrná změna od výchozí hodnoty 26,39 metru (95% CI: 10,70 až 42,08) ve skupině se sildenafilem a 11,84 metru (95% CI: -8,83 až 32,52) ve skupině s placebem. U subjektů s PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně (36 subjektů) však průměrná změna od výchozí hodnoty činila -18,32 metru (95% CI: -65,66 až 29,02) ve skupině se sildenafilem a 17,50 metru (95% CI: -9,41 až 44,41) ve skupině s placebem.

Celkově byly nežádoucí příhody obecně podobné u obou léčebných skupin (sildenafil plus bosentan oproti bosentanu samotnému) a ve shodě se známým profilem bezpečnosti sildenafilu při použití v monoterapii (viz body 4.4 a 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Průměrná absolutní perorální biologická dostupnost je 41 % (rozmezí 25–63 %). Ve studii A1481262 byly pozorovány: C_{max} 248 ng/ml, CL 30,3 l/hod a $AUC_{(0-\infty)}$ 330 ng h/ml. C_{max} N-demetylovaného metabolitu byla 30,8 ng/ml a $AUC_{(0-\infty)}$ 147 ng h/ml.

Distribuce

Průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu (V_{ss}) je pro sildenafil 105 l, což svědčí pro distribuci do tkání. Po perorální dávce 20 mg 3x denně jsou průměrné maximální plazmatické hladiny sildenafilu v rovnovážném stavu přibližně 113 ng/ml. Sildenafil a jeho hlavní cirkulující N-demetylovaný metabolit se váží na plazmatické bílkoviny přibližně z 96 %. Vazba na bílkoviny plazmy není závislá na celkové koncentraci.

Biotransformace

Sildenafil je odbouráván především jaterními mikrozomálními izoenzymy CYP3A4 (hlavní cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Hlavní cirkulující metabolit vzniká N-demetylací sildenafilu. Tento metabolit má profil fosfodiesterázové aktivity podobný sildenafilu a *in vitro* účinek na PDE5 přibližně 50 % ve srovnání s mateřskou látkou. N-demetylovaný metabolit je dále metabolizován s terminálním poločasem přibližně 4 hodiny. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí jsou plazmatické koncentrace u N-demetylovaného metabolitu přibližně 72 % koncentrace sildenafilu při dávkování 20 mg 3x denně p.o. (to představuje 36 % podíl na farmakologických účincích sildenafilu). Následný vliv na účinnost není znám. U zdravých dobrovolníků jsou plazmatické hladiny N-demetylovaného metabolitu po i.v. podání výrazně nižší než ty pozorované po p.o. podání. Plazmatické koncentrace N-demetylovaného metabolitu v ustáleném stavu jsou přibližně 16 % hladin sildenafilu po i.v. podání a 61 % po p.o. podání.

Eliminace

Celková tělesná clearance sildenafilu je 41 l/hod s výsledným koncovým poločasem 3-5 hodin. Po perorálním nebo intravenózním podání je sildenafil vylučován jako metabolity převážně ve stolici

(přibližně 80 % podané perorální dávky) a v menší míře močí (přibližně 13 % podané perorální dávky).

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Zdraví starší dobrovolníci (65 let a více) vykazovali sníženou clearance sildenafilu, což vedlo k vyšším plazmatickým hladinám sildenafilu přibližně o 90 % a jeho aktivního N-4demetylovaného metabolitu, v porovnání s mladšími zdravými dobrovolníky (18-45 let). Vzhledem k věkovým rozdílům ve vazbě na plazmatické bílkoviny byl odpovídající vzestup volné plazmatické koncentrace sildenafilu přibližně 40 %.

Renální insuficience

U dobrovolníků s mírným až středním poškozením ledvin (clearance kreatininu = 30-80 ml/min) nebyla farmakokinetika sildenafilu po podání jednotlivé 50 mg dávky změněna. U dobrovolníků s těžkým stupněm poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byla clearance sildenafilu snížena, což vedlo k průměrnému vzestupu AUC a C_{max} o 100 % a 88 % ve srovnání s věkově odpovídajícími dobrovolníky bez renálního poškození. Navíc byly u pacientů s těžkým poškozením ledvin významně zvýšeny hodnoty AUC a C_{max} pro N-demetylovaný metabolit o 200 % a 79 %, v porovnání se subjekty s normální renální funkcí.

Jaterní insuficience

U dobrovolníků s mírnou až střední jaterní cirhózou (Child-Pugh skóre A a B) byla clearance sildenafilu snížena, což vedlo k vzestupu AUC (85 %) a C_{max} (47 %) ve srovnání s dobrovolníky odpovídajícího věku bez poškození jater. Navíc byly u subjektů s cirhózou hodnoty AUC a C_{max} N-demetylovaného metabolitu výrazně zvýšené o 154 % a 87 %, v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Farmakokinetika sildenafilu u pacientů s těžkým poškozením jater nebyla studována.

Populační farmakokinetika

Průměrné koncentrace rovnovážného stavu byly u pacientů s plicní arteriální hypertenzí v rozsahu studovaných p.o. dávek 20-80 mg 3× denně o 20-50 % vyšší ve srovnání se zdravými dobrovolníky. C_{min} byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky dvojnásobná. Tyto závěry naznačují nižší clearance a/nebo vyšší perorální biologickou dostupnost sildenafilu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Neklinické údaje, získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, toxicity při reprodukci a vývoje, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U mláďat potkanů, která byla pre- a postnatálně léčena sildenafilem v dávce 60 mg/kg, byla při expozici přibližně 50x vyšší než je očekávaná i.v. expozice u člověka při dávce 10 mg 3x denně, pozorována snížená velikost vrhu, nižší hmotnost mláďat v den narození a snížené přežití po 4 dnech. Účinky v neklinických studiích byly pozorovány při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

U zvířat nebyly při klinicky relevantních expozicích pozorovány žádné nežádoucí účinky, potenciálně klinicky významné, které by rovněž nebyly pozorovány v klinických studiích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glukosa

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo intravenózními rozpouštědly kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedno balení obsahuje jednu 20ml průhlednou lahvičku ze skla typu I, s chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Tento léčivý přípravek před použitím nevyžaduje rozpouštění ani ředění.

Jedna 20ml lahvička obsahuje 10 mg sildenafilu (ve formě citrátu). Doporučená dávka 10 mg je v objemu 12,5 ml a podává se intravenózně jako bolus.

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána s následujícími rozpouštědly

5% roztok glukózy
roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)
Ringerův roztok s mléčnanem sodným
roztok 5% glukózy/0,45% chloridu sodného
roztok 5% glukózy/Ringerův roztok s mléčnanem sodným
roztok 5% glukózy/20 mEq chloridu draselného

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/05/318/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.října 2005
Datum posledního prodloužení: 23.září 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. července 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.