

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Revatio 20 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sildenafilum 20 mg (ve formě sildenafili citras).

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 0,7 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé kulaté bikonvexní potahované tablety, označené na jedné straně "PFIZER" a "RVT 20" na straně druhé.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Dospělí

Léčba 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.

##### Pediatrická populace

Léčba pediatrických pacientů ve věku 1-17 let s plicní arteriální hypertenzí. Účinnost ve smyslu zlepšení fyzické zdatnosti nebo plicní hemodynamiky byla prokázána u primární plicní hypertenze a plicní hypertenze při vrozené srdeční vadě (viz bod 5.1).

#### 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.

##### Dávkování

##### Dospělí

Doporučená dávka je 20 mg 3x denně. Lékař musí poučit pacienta, který zapomene užít dávku přípravku Revatio, aby užil dávku co nejdříve a poté pokračoval v užívání jako obvykle. Pacient nesmí užít dvojitou dávku jako náhradu zapomenuté dávky.

##### Pediatrická populace (1 rok až 17 let)

U pediatrických pacientů ve věku 1-17 let je doporučená dávka při hmotnosti  $\leq 20$  kg 10 mg 3x denně a při hmotnosti  $> 20$  kg je 20 mg 3x denně. Vyšší než doporučené dávky se nesmí pediatrickým pacientům s PAH podávat (viz rovněž body 4.4 a 5.1). 20 mg tableta nesmí být podána v případech, kde je možné podání 10 mg 3x denně mladším pacientům. Jsou k dispozici jiné lékové formy pro

podání pacientům s hmotností  $\leq 20$  kg a jiným mladším pacientům, kteří nejsou schopni polykat tablety.

#### 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 ( $\geq 65$ let)

Úprava dávky 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

Bezpečnost a účinnost přípravku Revatio u dětí mladších 1 roku nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Ukončení léčby

Dostupné údaje nenaznačují, že by přerušení 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 je určen k perorálnímu podání. Tablety se užívají s odstupem přibližně 6 až 8 hodin, s jídlem nebo bez jídla.

### **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 stimulátory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potenciálně vést k symptomatické hypotenzii (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 či nikoli (viz bod 4.4).

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**

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.

V dlouhodobé pediatrické rozšířené studii byl u pacientů, kteří užívali vyšší než doporučené dávky, pozorován zvýšený počet úmrtí. Proto se nesmí pediatrickým pacientům s PAH podávat vyšší než doporučené dávky (viz rovněž body 4.2 a 5.1).

##### 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.

### Nesnášenlivost galaktózy

Potah tablet obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami nesnášenlivosti galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo poruchami vstřebávání glukózy-galaktózy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

### 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

### Účinky ostatních přípravků na 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 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 dávce 80 mg 3x denně ve srovnání s expozicí při 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, itrakonazol, ritonavir).

Předpoklad, že induktory CYP3A4 mají značný vliv na farmakokinetiku 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 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 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 se 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 bod 4.2.

Pokud byla jednotlivá dávka 100 mg 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 bod 4.2. 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 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 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 střešní stěně a může vést k mírnému vzestupu plazmatických hladin sildenafilu. Není potřeba úprava dávek, nicméně se nedoporučuje souběžné podání sildenafilu a grapefruitové šťávy.

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

Současné podávání perorální antikoncepce (ethinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg) nemělo na farmakokinetiku 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 sildenafilu na jiné přípravky

#### *In vitro studie*

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

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

#### *In vivo studie*

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

Sildenafil 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 dávka) a acenokumarolem.

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

Sildenafil (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 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 sildenafil (100 mg) podáván současně s amlodipinem u hypertenzních 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 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 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 riocigvát. 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 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**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

V pivotalní, placebem kontrolované studii léčby plicní arteriální hypertenze přípravkem Revatio, bylo randomizováno celkem 207 pacientů k léčbě přípravkem Revatio v dávkách 20 mg, 40 mg a 80 mg 3x denně a 70 pacientů k užívání placeba. Délka léčby byla 12 týdnů. Celková četnost přerušeni 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 pivotalní 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 (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 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 dávkách 20, 40 a 80 mg 3x denně. Jsou seřazeny podle skupin a frekvence (velmi časté (≥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.

<b>MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0)</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b> Časté	celulitida, chřipka, bronchitida, sinusitida, rinitida, gastroenteritida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> Časté	anémie
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b> Časté	retence tekutin
<b>Psychiatrické poruchy</b> Časté	insomnie, úzkost
<b>Poruchy nervového systému</b> Velmi časté Časté	bolest hlavy migréna, třes, parestézie, pocity pálení, hypestezie
<b>Poruchy oka</b> Časté  Méně časté  Není známo	krvácení retiny, poškození zraku, rozmazané vidění, fotofobie, chromatopsie, cyanopsie, podráždění oka, oční hyperemie snížení ostrosti zraku, dvojité vidění, nepříjemný pocit v oku <i>Neareritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION)*, retinální cévní okluze*, poruchy zorného pole*</i>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b> Časté Není známo	vertigo <i>náhlá ztráta sluchu</i>
<b>Cévní poruchy</b> Velmi časté Není známo	flush <i>hypotenze</i>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> Časté	Epistaxe, kašel, ucpaný nos
<b>Gastrointestinální poruchy</b> Velmi časté Časté	průjem, dyspepsie gastritida, refluxní choroba jícnu, hemoroidy, abdominální distenze, sucho v ústech
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b> Časté Není známo	alopecie, erytém, noční pocení <i>vyrážka</i>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b> Velmi časté Časté	bolest končetin myalgie, bolest zad

MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0)	Nežádoucí účinky
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b> Méně časté	hematurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b> Méně časté	penilní hemoragie, hematospermie, gynekomastie
Není známo	<i>priapismus, zvýšená erekce</i>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> Časté	horečka

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

### Pediatrická populace

V placebem kontrolované studii přípravku Revatio u pacientů ve věku 1-17 let s plicní arteriální hypertenzí bylo léčeno celkem 174 pacientů 3x denně buď nízkou dávkou (10 mg u pacientů s hmotností > 20 kg; žádný pacient s hmotností ≤ 20 kg neužíval nízkou dávkou), střední dávkou (10 mg u pacientů s hmotností ≥ 8-20 kg, 20 mg u pacientů s hmotností ≥ 20-45 kg, 40 mg u pacientů s hmotností > 45 kg) nebo vysokou dávkou (20 mg u pacientů s hmotností ≥ 8-20 kg, 40 mg u pacientů s hmotností ≥ 20-45 kg, 80 mg u pacientů s hmotností > 45 kg) přípravku Revatio a 60 pacientů dostávalo placebo.

Profil nežádoucích účinků pozorovaný v této pediatrické studii byl obecně shodný s profilem pozorovaným u dospělých (viz tabulka výše). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly pozorovány (s četností ≥ 1 %) u pacientů léčených přípravkem Revatio (kombinované dávky) s četností > 1 % oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo, byly horečka (11,5 %), infekce horních cest dýchacích (11,5 %), zvracení (10,9 %), zvýšená erekce (včetně spontánní erekce penisu u mužských subjektů) (9,0 %), nauzea (4,6 %), bronchitida (4,6 %), faryngitida (4,0 %), rinorea (3,4 %), pneumonie (2,9 %) a rinitida (2,9 %).

Celkem 220 z 234 pediatrických subjektů léčených v krátkodobé placebem kontrolované studii vstoupilo do dlouhodobé pokračující studie. Subjekty léčené sildenafilem pokračovaly ve stejném léčebném režimu, zatímco subjekty ze skupiny užívající v krátkodobé studii placebo byly náhodně nově zařazeny do skupiny léčené sildenafilem.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v průběhu trvání krátkodobé a dlouhodobé studie byly v zásadě obdobné jako nežádoucí účinky pozorované v krátkodobé studii. Nežádoucími účinky, které byly hlášeny u > 10 % z 229 subjektů léčených sildenafilem (kombinovaná skupina dávek, včetně 9 pacientů, kteří nepokračovali do dlouhodobé studie), byly infekce horních cest dýchacích (31 %), bolest hlavy (26 %), zvracení (22 %), bronchitida (20 %), faryngitida (18 %), pyrexie (17 %), průjem (15 %), chřipka (12 %) a epistaxe (12 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla považována za mírné a středně závažné.

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 94 (41 %) z 229 subjektů užívajících sildenafil. Z 94 subjektů nahlašujících závažné nežádoucí účinky jich 14/55 (25,5 %) bylo ve skupině užívající nízkou dávkou, 35/74 (47,3 %) ve skupině užívající střední dávkou a 45/100 (45 %) ve skupině užívající vysokou dávkou. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly hlášeny s frekvencí ≥ 1 % u subjektů léčených sildenafilem (kombinovaná skupina dávek), byly pneumonie (7,4 %), srdeční selhání (5,2 %), plicní hypertenze (5,2 %), infekce horních cest dýchacích (3,1 %), pravostranné srdeční selhání (2,6 %), gastroenteritida (2,6 %), synkopa (2,2 %), bronchitida (2,2 %), bronchopneumonie (2,2 %), plicní arteriální hypertenze (2,2 %), bolest na hrudi (1,7 %), zubní kaz (1,7 %), kardiogenní šok (1,3 %), virová gastroenteritida (1,3 %), infekce močového ústrojí (1,3 %).

Následující závažné nežádoucí účinky byly považovány za související s léčbou: enterokolitida, křeče, hypersenzitivita, stridor, hypoxie, neurosenzorická hluchota a komorová arytmie.

### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Ve studiích jednotlivých 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 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 podle 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 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 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 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 u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí (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 vrožené 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 vrožené 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/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0051$ ) u sildenafilu 20 mg 3x denně, -195 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0017$ ) u sildenafilu 40 mg 3x denně a -320 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p<0,0001$ ) u sildenafilu 80 mg 3x denně. Ve 12 týdnů bylo u sildenafilu 20 mg, 40 mg resp. 80 mg 3x denně 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 pivotní studie měli možnost pokračovat v dlouhodobé rozšířené otevřené studii. Po 3 letech dostávalo 87% pacientů dávku 80 mg 3x denně. V pivotní 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 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 placebo 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  $\geq 325$  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 placebo. 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 = mean Pulmonary Arterial Pressure) ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo. Byl zaznamenán, o hodnoty placebo 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 výskytu prvních příhod klinického zhoršení (úmrť, 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 ( $p=0,0074$ ). Příhody 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 zařazení 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).

### Pediatrická populace

V randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami s různými dávkami bylo léčeno 234 subjektů ve věku 1-17 let. Subjekty (38 % mužských a 62 % ženských subjektů) vážily  $\geq 8$  kg a trpěly primární plicní hypertenzí (PPH) [33 %], nebo PAH sekundární k vrozené srdeční vadě [levo-pravý zkrat 37 %, chirurgicky řešeno 30 %]. V této studii bylo 63 z 234 (27 %) pacientů mladších 7 let (nízká dávka sildenafilu = 2; střední dávka = 17; vysoká dávka = 28; placebo = 16) a 171 z 234 (73 %) pacientů bylo ve věku 7 let a starších (nízká dávka sildenafilu = 40; střední dávka = 38; vysoká dávka = 49; placebo = 44). Nejvíce subjektů mělo na začátku léčby funkční třídu dle WHO I (75/234, 32 %) nebo II (120/234, 51 %), méně pacientů mělo třídu III (35/234, 15 %) nebo IV (1/234, 0,4 %); u malého počtu pacientů nebyla třída známa (3/234, 1,3 %). Pacienti dříve nebyli léčeni konkrétní léčbou PAH a ve studii nebylo povoleno užití prostacyklinu, analogů prostacyklinu a antagonistů endotelinového receptoru, ani náhrady argininu, nitrátů, alfa-blokátorů a silných inhibitorů CYP450 3A4.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo vyhodnocení účinnosti 16týdenní chronické léčby perorálně podaným sildenafilem u pediatrických subjektů zlepšit fyzickou zdatnost, měřenou kardiopulmonálním zátěžovým testem (CPET) u subjektů, které byly vývojově schopné test podstoupit (n= 115). Sekundárním cílovým parametrem bylo hemodynamické sledování, vyhodnocení příznaků, měření funkční třídy dle WHO, změny doprovodné léčby a kvality života.

Subjekty byly alokovány do 1 ze 3 skupin léčených sildenafilem; nízké (10 mg), střední (10-40 mg) a vysoké (20-80 mg) dávky přípravku Revatio, podané 3x denně, nebo do skupiny užívající placebo. Konkrétní dávky podané v rámci skupiny byly závislé na tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Poměr subjektů užívajících podpůrnou léčbu před zahájením léčby (antikoagulancia, digoxin, blokátory kalciového kanálu, diuretika a/nebo kyslík) byl podobný v kombinované skupině léčené sildenafilem (47,7 %) a placebem (41,7 %).

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla procentní změna vrcholového příjmu kyslíku ( $VO_2$  peak) korigovaná o placebo oproti výchozím hodnotám, měřená testem CPET ve skupinách užívajících kombinované dávky (Tabulka 2). Celkově bylo v testu CPET vyhodnoceno 106 z 234 subjektů (45 %), což zahrnovalo pacienty  $\geq 7$  let a vývojově schopné test podstoupit. Děti mladší 7 let (kombinovaná dávka sildenafilu = 47, placebo = 16) byly hodnoceny pouze podle sekundárních cílových parametrů. Průměrné hodnoty výchozího vrcholového příjmu kyslíku ( $VO_2$ ) byly srovnatelné ve všech skupinách léčených sildenafilem (17,37 až 18,03 ml/kg/min), a mírně vyšší ve skupině užívající placebo (20,02 ml/kg/min.). Výsledky hlavní analýzy (kombinované skupiny vs. placebo) nebyly statisticky významné ( $p = 0,056$ ) (viz Tabulka 2). Odhadovaný rozdíl mezi střední dávkou sildenafilu a placebem byl 11,33 % (95% CI: 1,72 to 20,94) (viz Tabulka 2).

**Tabulka 2: % změna vrcholového  $VO_2$  oproti výchozím hodnotám korigovaná o placebo, podle aktivní léčebné skupiny**

Léčebná skupina	Odhad rozdílu	95% interval spolehlivosti
Nízká dávka (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Střední dávka (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Vysoká dávka (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Kombinace skupin (n=77)	7,71	-0,19, 15,60

(p = 0,056)

*n=29 ve skupině užívající placebo*

*Odhady podle ANCOVA s korekcí pro ostatní náhodné proměnné výchozího vrcholového  $VO_2$ , etiologie a tělesné hmotnosti skupin.*

Pomocí indexu plicní vaskulární rezistence (PVRI) a průměrného plicního arteriálního tlaku (mPAP) byla pozorována zlepšení závislá na velikosti podané dávky. Skupiny léčené střední a vysokou dávkou sildenafilu vykazovaly snížení PVRI oproti placebo, o 18 % (95% CI: 2 % až 32 %) resp. 27 % (95% CI: 14 % až 39 %), zatímco skupina léčená nízkou dávkou nevykazovala významný rozdíl oproti placebo (rozdíl byl 2 %). Skupiny léčené střední a vysokou dávkou sildenafilu vykazovaly změny mPAP oproti výchozím hodnotám v porovnání s placebem, o -3,5 mmHg (95% CI: -8,9, 1,9) resp. -7,3 mmHg (95% CI: -12,4, -2,1), zatímco skupina léčená nízkou dávkou vykazovala pouze malý nebo žádný rozdíl (rozdíl o 1,6 mmHg). Bylo pozorováno zlepšení srdečního indexu u všech skupin léčených sildenafilem, oproti placebo: 10 % u nízké, 4 % u střední a 15 % u vysoké dávky.

Významná zlepšení funkční třídy byla prokázána pouze u subjektů léčených sildenafilem ve vysokých dávkách v porovnání s placebem. Poměr šancí (Odds ratio) u nízké, střední a vysoké dávky v porovnání s placebem byl 0,6 (95% CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75, 6,69) resp. 4,52 (95% CI: 1,56, 13,10).

#### Údaje z dlouhodobého pokračování v léčbě

Celkem 220 z 234 pediatrických subjektů léčených v krátkodobé placebem kontrolované studii vstoupilo do dlouhodobé pokračující studie. Subjekty ze skupiny užívající v krátkodobé studii placebo byly náhodně nově zařazeny do skupiny léčené sildenafilem; subjekty s hmotností  $\leq 20$  kg byly zařazeny do skupin užívajících střední nebo vysokou dávku (v poměru 1 : 1), zatímco subjekty s hmotností  $> 20$  kg byly zařazeny do skupin užívajících nízkou, střední nebo vysokou dávku (v poměru 1 : 1 : 1). Z celkem 229 subjektů užívajících sildenafil, bylo do skupin užívajících nízkou, střední, resp. vysokou dávku zařazeno 55, 74, resp. 100 subjektů. V krátkodobé i dlouhodobé studii se celková doba léčby od dvojitého zaslepení u jednotlivých subjektů pohybovala od 3 do 3129 dní. Ve skupině léčené sildenafilem byla střední doba léčby sildenafilem 1696 dní (vyjma 5 subjektů, které po dvojitém zaslepení dostávaly placebo a nebyly léčeny v dlouhodobé pokračující studii).

Odhad přežití ve 3. roce dle Kaplan-Meierovy metody u pacientů s výchozí tělesnou hmotností  $> 20$  kg byl 94 % ve skupině s nízkou dávkou, 93 % ve skupině se střední dávkou a 85 % ve skupině s vysokou dávkou; u pacientů s výchozí tělesnou hmotností  $\leq 20$  kg byl 94 % ve skupině se střední

dávkou a 93 % ve skupině s vysokou dávkou (viz body 4.4 a 4.8).

V průběhu provádění studie bylo hlášeno celkem 42 případů úmrtí, v průběhu studie, nebo i během následného sledování přežití. K 37 případům úmrtí došlo dříve, než bylo u subjektů rozhodnuto o snížení titrace na nižší dávkování na základě pozorované nerovnováhy v parametru mortality s rostoucími dávkami sildenafilu. Mezi těmito 37 případy úmrtí byly počty (%) případů úmrtí ve skupinách s nízkou, střední, resp. vysokou dávkou sildenafilu 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %), resp. 22/100 (22 %). Následně bylo hlášeno dalších 5 případů úmrtí (3 případy ve skupině se střední dávkou a 2 případy ve skupině s vysokou dávkou). Příčiny úmrtí byly typické pro pacienty s PAH. Vyšší než doporučené dávky se nesmí pediatrickým pacientům s PAH podávat (viz body 4.2 a 4.4).

Po 1 roce od zahájení placebem kontrolované studie byl zjišťován vrcholový  $VO_2$ . Ze subjektů léčených sildenafilem vývojově schopných podstoupit test CPET nevykázalo 59 ze 114 (52 %) žádné zhoršení vrcholového  $VO_2$  od zahájení léčby sildenafilem. Podobně 191 z 229 subjektů (83 %) užívajících sildenafil buď udrželo, nebo zlepšilo svou funkční třídu dle WHO při hodnocení po roce léčby.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studie s přípravkem Revatio u novorozenců s PAH (viz bod 4.2 informace o použití u dětí).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Sildenafil se rychle vstřebává. Maximálních pozorovaných plazmatických hladin se dosahuje během 30 až 120 minut (medián 60 minut) po perorálním podání nalačno. Průměrná absolutní perorální biologická dostupnost je 41% (rozmezí 25–63 %). Po perorálním podávání sildenafilu 3× denně stoupá AUC a  $C_{max}$  v rozsahu dávek 20–40 mg úměrně dávce. Po perorální dávce 80 mg 3× denně byl pozorován o něco vyšší než proporční vzestup plazmatických hladin. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí je perorální biologická dostupnost sildenafilu po podání dávky 80 mg 3x denně průměrně o 43 % vyšší (90% CI: 27–60 %) v porovnání s nižší dávkou.

Pokud je sildenafil užíván s jídlem, je míra absorpce snížena, s průměrným zpožděním  $T_{max}$  o 60 minut a průměrným poklesem  $C_{max}$  o 29 %, stupeň absorpce ale nebyl významně ovlivněn (AUC snížena o 11%).

### 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 3× 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 3× denně (to představuje 36% podíl na farmakologických účincích sildenafilu). Následný vliv na účinnost není znám.

### 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-demetylovaného 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 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.

#### Pediatrická populace

Na základě analýzy farmakokinetického profilu sildenafilu u pacientů zahrnutých v pediatrických klinických studiích, se tělesná hmotnost ukázala být prediktorem expozice u dětí. Hodnoty poločasu plazmatické koncentrace sildenafilu jsou odhadovány na 4,2-4,4 hodiny u tělesné hmotnosti 10-70 kg a nevykazovaly žádný rozdíl, který by mohl být klinicky významný.  $C_{max}$  po jednorázovém podání 20 mg sildenafilu p.o. byl odhadnut na 49 ng/ml u pacienta vážícího 70 kg, 104 ng/ml u pacienta vážícího 20 kg a 165 ng/ml u pacienta vážícího 10 kg.  $C_{max}$  po jednorázovém podání 10 mg sildenafilu p.o. byla odhadnuta na 24 ng/ml u pacienta vážícího 70 kg, 53 ng/ml u pacienta vážícího 20 kg a 85 ng/ml u pacienta vážícího 10 kg.  $T_{max}$  byl odhadnut na přibližně 1 hodinu a byl téměř nezávislý na tělesné hmotnosti.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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 expozice u člověka při dávce 20 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**

#### Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza  
Hydrogenfosforečnan vápenatý  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Magnesium-stearát

#### Potah

Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Monohydrát laktosy  
Triacetin.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistry obsahující 90 tablet.  
Velikost balení je 90 tablet v krabičce.  
90 x 1 tableta v PVC/Al perforovaném jednodávkovém blistru.

PVC/Al blistry obsahující 300 tablet.  
Velikost balení je 300 tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/05/318/001  
EU/1/05/318/004  
EU/1/05/318/005

## **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/>.