

**PŘÍLOHA I**  
**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 (≥ 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 (děti mladší 1 roku a novorozenci)

Kromě schválených indikací, sildenafil nesmí být používán u novorozenců s perzistující plicní hypertenzí, protože rizika převažují nad přínosy (viz bod 5.1). Bezpečnost a účinnost přípravku Revatio u jiných stavů 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**

Hypersenzitivita 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 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 nearteritické 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.

### Informace o pomocných látkách

Potah tablet obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Revatio 20 mg potahované tablety obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pacienti s dietou s nízkým obsahem sodíku mohou být informováni, že tento léčivý přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

### 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

Metabolismus 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, itraconazol, 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 střevní 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 hypotenzii (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 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 nemá žádný klinicky významný dopad na plazmatické hladiny perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg).

Přidání jedné dávky sildenafilu ke kombinaci sakubitril/valsartan v rovnovážném stavu u pacientů s hypertenzí bylo spojeno s významně větším poklesem krevního tlaku v porovnání s podáváním samotné kombinace sakubitril/valsartan. Proto je potřeba postupovat opatrně při zahájení podávání sildenafilu u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí 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 pivotní, 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 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 (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.

Ve studii hodnotící účinky různých úrovní dávek sildenafilu byly bezpečnostní údaje pro sildenafil 20 mg 3x denně (doporučená dávka) a pro sildenafil 80 mg 3x denně (4násobně vyšší než doporučená dávka) v souladu se stanoveným bezpečnostním profilem sildenafilu v předchozích studiích PAH u dospělých.

#### Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

V následující tabulce 1 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 ( $\geq 1/10$ ), 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.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky sildenafilu z placebem kontrolovaných studií léčby PAH a ze sledování po uvedení přípravku na trh u dospělých**

MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0)	Nežádoucí účinky
<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	bolest hlavy
Časté	migréna, třes, parestézie, pocity pálení, hypestezie
<b>Poruchy oka</b>	
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>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	vertigo
Není známo	<i>náhlá ztráta sluchu</i>
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté	flush
Není známo	<i>hypotenze</i>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	epistaxe, kašel, ucpaný nos
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	průjem, dyspepsie
Časté	gastritida, refluxní choroba jícnu, hemoroidy, abdominální distenze, sucho v ústech
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	alopecie, erytém, noční pocení
Není známo	<i>vyrážka</i>

MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0)	Nežádoucí účinky
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi časté	bolest končetin
Časté	myalgie, bolest zad
<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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

### **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 stoupla. 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.

#### Farmakodynamické účinky

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 fototransdukcí 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 metru 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 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).

#### Vliv na mortalitu u dospělých s PAH

Studie zkoumající vliv různých úrovní dávek sildenafilu na mortalitu u dospělých s PAH byla provedena poté, co bylo pozorováno vyšší riziko mortality u pediatrických pacientů užívajících vysokou dávku sildenafilu 3x denně na základě tělesné hmotnosti ve srovnání s pacienty užívajícími nižší dávku v dlouhodobém pokračovacím pediatrickém klinickém hodnocení (viz níže Pediatrická populace – Plicní arteriální hypertenze – Údaje z dlouhodobého pokračování v léčbě).

Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená s paralelními skupinami u 385 dospělých s PAH. Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 : 1 do jedné ze tří dávkových skupin (5 mg 3x denně (4krát nižší než doporučená dávka), 20 mg 3x denně (doporučená dávka) a 80 mg třikrát denně (4násobek doporučené dávky)). Celkově byla většina subjektů dosud neléčených PAH (83,4 %). U většiny subjektů byla etiologie PAH idiopatická (71,7 %). Nejběžnější funkční třídou WHO byla třída III (57,7 % subjektů). Všechny tři léčebné skupiny byly dobře vyvážené, pokud jde o výchozí demografické údaje o stratifikaci anamnézy léčby PAH a etiologii PAH, stejně jako o kategorie funkčních tříd WHO.

Míra mortality byla 26,4 % (n = 34) pro dávku 5 mg 3x denně, 19,5 % (n = 25) pro dávku 20 mg 3x denně a 14,8 % (n = 19) při dávce 80 mg 3x denně.

#### Pediatrická populace

##### *Plicní arteriální hypertenze*

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<sub>2</sub> 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 ≥ 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<sub>2</sub>) 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 až 20,94) (viz Tabulka 2).

**Tabulka 2: % změna vrcholového VO<sub>2</sub> 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 (p = 0,056)	-0,19; 15,60

*n=29 ve skupině užívající placebo*

*Odhady podle ANCOVA s korekcí pro ostatní náhodné proměnné výchozího vrcholového VO<sub>2</sub> 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.

#### *Perzistující plicní hypertenze novorozenců*

V randomizované, dvojitě slepé, dvouramenné, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami bylo hodnoceno 59 novorozenců s perzistující plicní hypertenzí (PPHN) nebo hypoxickým respiračním selháním (HRF) nebo s rizikem PPHN s oxygenačním indexem (OI)  $> 15$  a  $< 60$ . Primárním cílem bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti i.v. podaného sildenafilu v kombinaci s inhalačně podaným oxidem dusnatým (iNO) v porovnání se samostatně podaným iNO.

Dalšími přidruženými primárními cílovými parametry byly míra selhání léčby, definovaná jako potřeba další léčby cílené na PPHN, potřeba extrakorporeální membránové oxygenace (ECMO) nebo úmrtí v průběhu studie; a trvání léčby iNO po zahájení i.v. podávání studijní medikace u pacientů bez selhání léčby. Rozdíl v selhání léčby nebyl mezi léčebnými skupinami statisticky významný (27, 6 % u skupiny iNO + i.v. sildenafil vs. 20,0 % u skupiny iNO + placebo). U pacientů bez selhání léčby bylo v obou léčebných skupinách průměrné trvání léčby iNO po zahájení i.v. podávání studijní medikace stejné, přibližně 4,1 den.

Ve skupině léčené iNO + i.v. sildenafil byly hlášeny nežádoucí příhody vyvolané léčbou u 22 (75,9 %) pacientů a závažné nežádoucí příhody u 7 (24,1 %) pacientů; ve skupině léčené iNO + placebo byly hlášeny nežádoucí příhody vyvolané léčbou u 19 (63,3 %) pacientů a závažné nežádoucí příhody u 2 (6,7 %) pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami vyvolanými léčbou ve skupině léčené iNO + i.v. sildenafil byly hypotenze (8 [27,6 %] subjektů), hypokalémie (7 [24,1 %] pacientů), anémie a abstinenční syndrom (4 [13,8 %] pacienti u každé) a bradykardie (3 [10,3 %] pacienti) a

ve skupině léčené iNO + placebo pneumotorax (4 [13,3 %] pacienti), anémie, edém, hyperbilirubinémie, zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu a hypotenze (3 [10,0 %] pacienti u každé) (viz bod 4.2).

## 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 proporcí 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 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 zvýšeny 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 poločasů 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, reprodukční a vývojové toxicity 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 (E 171)

Monohdrát 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 na likvidaci.

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

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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 registrace: 23. září 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 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 ( $\geq 18$  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 ( $\geq 65$ 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 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. Kromě schválených indikací, sildenafil nesmí být používán u novorozenců s perzistující plicní hypertenzí, protože rizika převažují nad přínosy (viz bod 5.1).

#### 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**

Hypersenzitivita 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, itrakonazol, ritonavir) (viz bod 4.5).

Pacienti, kteří v důsledku nearterické 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**

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 přípravky 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 nearterické 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

Metabolismus 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  $\mu$ g a levonorgestrel 150  $\mu$ 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  $\mu$ 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).

Přidání jedné dávky sildenafilu ke kombinaci sakubitril/valsartan v rovnovážném stavu u pacientů s hypertenzí bylo spojeno s významně větším poklesem krevního tlaku v porovnání s podáváním samotné kombinace sakubitril/valsartan. Proto je potřeba postupovat opatrně při zahájení podávání sildenafilu u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí 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 expozic, 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.

Ve studii hodnotící účinky různých úrovní dávek sildenafilu byly bezpečnostní údaje pro sildenafil 20 mg 3x denně (doporučená dávka) a pro sildenafil 80 mg 3x denně (4násobně vyšší než doporučená dávka) v souladu se stanoveným bezpečnostním profilem sildenafilu v předchozích studiích PAH u dospělých.

#### Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

V následující tabulce 1 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.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky sildenafilu z placebem kontrolovaných studií léčby PAH a ze sledování po uvedení přípravku na trh u dospělých**

<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	bolest hlavy
Časté	migréna, třes, parestázie, pocity pálení, hypestezie

MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0)	Nežádoucí účinky
<b>Poruchy oka</b>	
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>nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION)*, retinální cévní okluze*, poruchy zorného pole*</i>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	vertigo
Není známo	<i>náhlá ztráta sluchu</i>
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté	flush
Není známo	<i>hypotenze</i>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	epistaxe, kašel, ucpaný nos
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	průjem, dyspepsie
Časté	gastritida, refluxní choroba jícnu, hemoroidy, abdominální distenze, sucho v ústech
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	alopecie, erytém, noční pocení
Není známo	<i>vyrážka</i>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Velmi časté	bolest končetin
Časté	myalgie, bolest zad
<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).

#### 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **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 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.

#### Farmakodynamické účinky

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 kontrovaná 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 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  $\geq 325$  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 metru 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 = mean Pulmonary Arterial Pressure) 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 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).

### Vliv na mortalitu u dospělých s PAH

Studie zkoumající vliv různých úrovní dávek sildenafilu na mortalitu u dospělých s PAH byla provedena poté, co bylo pozorováno vyšší riziko mortality u pediatrických pacientů užívajících vysokou dávku sildenafilu 3x denně na základě tělesné hmotnosti ve srovnání s pacienty užívajícími nižší dávku v dlouhodobém pokračovacím pediatrickém klinickém hodnocení.

Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená s paralelními skupinami u 385 dospělých s PAH. Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 : 1 do jedné ze tří dávkových skupin (5 mg 3x denně (4krát nižší než doporučená dávka), 20 mg 3x denně (doporučená dávka) a 80 mg třikrát denně (4násobek doporučené dávky)). Celkově byla většina subjektů dosud neléčených PAH (83,4 %). U většiny subjektů byla etiologie PAH idiopatická (71,7 %). Nejběžnější funkční třídou WHO byla třída III (57,7 % subjektů). Všechny tři léčebné skupiny byly dobře vyvážené, pokud jde o výchozí demografické údaje o stratifikaci anamnézy léčby PAH a etiologii PAH, stejně jako o kategorie funkčních tříd WHO.

Míra mortality byla 26,4 % (n = 34) pro dávku 5 mg 3x denně, 19,5 % (n = 25) pro dávku 20 mg 3x denně a 14,8 % (n = 19) při dávce 80 mg 3x denně.

Pediatrická populace

### *Perzistující plicní hypertenze novorozenců*

V randomizované, dvojitě slepé, dvouramenné, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami bylo hodnoceno 59 novorozenců s perzistující plicní hypertenzí (PPHN) nebo hypoxickým respiračním selháním (HRF) nebo s rizikem PPHN s oxygenačním indexem (OI) >15 a <60. Primárním cílem bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti i.v. podaného sildenafilu v kombinaci s inhalačně podaným oxidem dusnatým (iNO) v porovnání se samostatně podaným iNO.

Dalšími přidruženými primárními cílovými parametry byly míra selhání léčby, definovaná jako potřeba další léčby cílené na PPHN, potřeba extrakorporeální membránové oxygenace (ECMO) nebo úmrtí v průběhu studie; a trvání léčby iNO po zahájení i.v. podávání studijní medikace u pacientů bez selhání léčby. Rozdíl v selhání léčby nebyl mezi léčebnými skupinami statisticky významný (27,6 % u skupiny iNO + i.v. sildenafil vs. 20,0 % u skupiny iNO + placebo). U pacientů bez selhání léčby bylo v obou léčebných skupinách průměrné trvání léčby iNO po zahájení i.v. podávání studijní medikace stejné, přibližně 4,1 den.

Ve skupině léčené iNO + i.v. sildenafil byly hlášeny nežádoucí příhody vyvolané léčbou u 22 (75,9 %) pacientů a závažné nežádoucí příhody u 7 (24,1 %) pacientů; ve skupině léčené iNO + placebo byly hlášeny nežádoucí příhody vyvolané léčbou u 19 (63,3 %) pacientů a závažné nežádoucí příhody u 2 (6,7 %) pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami vyvolanými léčbou ve skupině léčené iNO + i.v. sildenafil byly hypotenze (8 [27,6 %] subjektů), hypokalémie (7 [24,1 %] pacientů), anémie a abstinenční syndrom (4 [13,8 %] pacienti u každé) a bradykardie (3 [10,3 %] pacienti) a ve skupině léčené iNO + placebo pneumotorax (4 [13,3 %] pacienti), anémie, edém, hyperbilirubinémie, zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu a hypotenze (3 [10,0 %] pacienti u každé) (viz bod 4.2).

## 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 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 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**

Neklinické údaje, získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity 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 pro 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**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/05/318/002

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

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

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Revatio 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci obsahuje jeden mililitr perorální suspenze sildenafilum 10 mg (ve formě sildenafili citras).

Jedna lahvička rekonstituované perorální suspenze (112 ml) obsahuje sildenafilum 1,12 g (ve formě sildenafili citras).

### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden mililitr rekonstituované perorální suspenze obsahuje 250 mg sorbitolu.

Jeden mililitr rekonstituované perorální suspenze obsahuje 1 mg natrium-benzoátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi

Bílý až téměř bílý prášek

## 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 (1 ml rekonstituované suspenze) 3x denně a při hmotnosti  $> 20$  kg je 20 mg (2 ml rekonstituované suspenze) 3x denně. Vyšší než doporučené dávky se nesmí pediatrickým pacientům s PAH podávat (viz rovněž body 4.4 a 5.1).

#### 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 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

Kromě schválených indikací, sildenafil nesmí být používán u novorozenců s perzistující plicní hypertenzí, protože rizika převažují nad přínosy (viz bod 5.1). Bezpečnost a účinnost přípravku Revatio u jiných stavů 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 prášek pro přípravu perorální suspenze je určen pouze k perorálnímu podání. Naředěná perorální suspenze (bílá perorální suspenze s příchutí hroznového vína) se užívá s odstupem přibližně 6 až 8 hodin, s jídlem nebo bez jídla.

Před odměřením požadované dávky protřepávejte řádně lahvičku po dobu alespoň 10 sekund.

Pro informace o přípravě léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

### **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 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 protražovaná 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 přípravky 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.

#### Informace o pomocných látkách

Přípravek Revatio 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi obsahuje sorbitol, který je zdrojem fruktózy. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

Přípravek Revatio 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi obsahuje 1 mg natrium-benzoátu v mililitru rekonstituované perorální suspenze. Benzoáty mohou zvyšovat hladiny nekonjugovaného bilirubinu uvolněním bilirubinu z albuminu, což může zesílit novorozenecký ikterus. Novorozenecká hyperbilirubinémie může vést ke kernikteru (ložiska nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni) a encefalopatii.

Přípravek Revatio 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v mililitru rekonstituované perorální suspenze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pacienti s dietou s nízkým obsahem sodíku mohou být informováni, že tento léčivý přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

#### 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

Metabolismus 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, itraconazol, 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 střevní 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 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ).

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).

Přidání jedné dávky sildenafilu ke kombinaci sakubitril/valsartan v rovnovážném stavu u pacientů s hypertenzí bylo spojeno s významně větším poklesem krevního tlaku v porovnání s podáváním samotné kombinace sakubitril/valsartan. Proto je potřeba postupovat opatrně při zahájení podávání sildenafilu u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan.

## Pediatrická populace

Studie interakcí 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 placebo. 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.

Ve studii hodnotící účinky různých úrovní dávek sildenafilu byly bezpečnostní údaje pro sildenafil 20 mg 3x denně (doporučená dávka) a pro sildenafil 80 mg 3x denně (4násobně vyšší než doporučená dávka) v souladu se stanoveným bezpečnostním profilem sildenafilu v předchozích studiích PAH u dospělých.

#### Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

V následující tabulce 1 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 ( $\geq 1/10$ ), 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.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky sildenafilu z placebem kontrolovaných studií léčby PAH a ze sledování po uvedení přípravku na trh u dospělých**

MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0.)	Nežádoucí účinky
<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	bolest hlavy
Časté	migréna, třes, parestézie, pocity pálení, hypestezie
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	krvácení retiny, poruchy 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* a poruchy zorného pole*</i>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	vertigo
Není známo	<i>náhlá ztráta sluchu</i>

MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0.)	Nežádoucí účinky
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté	flush
Není známo	hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	epistaxe, kašel, ucpaný nos
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	průjem, dyspepsie
Časté	gastritida, refluxní choroba jícnu, hemoroidy, abdominální distenze, sucho v ústech
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	alopecie, erytém, noční pocení
Není známo	vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Velmi časté	bolest končetin
Časté	myalgie, bolest zad
<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	priapismus, zvýšená erekce
<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)

#### Pediatriká 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 pediatriké 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 dávku, 35/74 (47,3 %) ve skupině užívající střední dávku a 45/100 (45 %) ve skupině užívající vysokou dávku. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly hlášeny s frekvencí  $\geq 1$  % 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **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.

#### Farmakodynamické účinky

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 hypertenzi 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 hypertenzi 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 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/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 týdnu 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 týdnu 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 týdnu. 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 metru 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).

#### Vliv na mortalitu u dospělých s PAH

Studie zkoumající vliv různých úrovní dávek sildenafilu na mortalitu u dospělých s PAH byla provedena poté, co bylo pozorováno vyšší riziko mortality u pediatrických pacientů užívajících vysokou dávku sildenafilu 3x denně na základě tělesné hmotnosti ve srovnání s pacienty užívajícími nižší dávku v dlouhodobém pokračovacím pediatrickém klinickém hodnocení (viz níže Pediatrická populace – Plicní arteriální hypertenze – Údaje z dlouhodobého pokračování v léčbě).

Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená s paralelními skupinami u 385 dospělých s PAH. Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 : 1 do jedné ze tří dávkových skupin (5 mg 3x denně (4krát nižší než doporučená dávka), 20 mg 3x denně (doporučená dávka) a 80 mg třikrát denně (4násobek doporučené dávky)). Celkově byla většina subjektů dosud neléčených PAH (83,4 %). U většiny subjektů byla etiologie PAH idiopatická (71,7 %). Nejběžnější funkční třídou WHO byla třída III (57,7 % subjektů). Všechny tři léčebné skupiny byly dobře vyvážené, pokud jde o výchozí demografické údaje o stratifikaci anamnézy léčby PAH a etiologii PAH, stejně jako o kategorie funkčních tříd WHO.

Míra mortality byla 26,4 % ( $n = 34$ ) pro dávku 5 mg 3x denně, 19,5 % ( $n = 25$ ) pro dávku 20 mg 3x denně a 14,8 % ( $n = 19$ ) při dávce 80 mg 3x denně.

## Pediatrická populace

### *Plicní arteriální hypertenze*

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 až 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 ( $n=77$ ) ( $p = 0,056$ )	7,71	-0,19; 15,60

*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 placebo 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 dvojitěho 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 dvojitě 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 placebo 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.

#### *Perzistující plicní hypertenze novorozenců*

V randomizované, dvojitě slepé, dvouramenné, placebo kontrolované studii s paralelními skupinami bylo hodnoceno 59 novorozenců s perzistující plicní hypertenzí (PPHN) nebo hypoxickým respiračním selháním (HRF) nebo s rizikem PPHN s oxygenačním indexem (OI)  $> 15$  a  $< 60$ . Primárním cílem bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti i.v. podaného sildenafilu v kombinaci s inhalačně podaným oxidem dusnatým (iNO) v porovnání se samostatně podaným iNO.

Dalšími přidruženými primárními cílovými parametry byly míra selhání léčby, definovaná jako potřeba další léčby cílené na PPHN, potřeba extrakorporeální membránové oxygenace (ECMO) nebo úmrtí v průběhu studie; a trvání léčby iNO po zahájení i.v. podávání studijní medikace u pacientů bez selhání léčby. Rozdíl v selhání léčby nebyl mezi léčebnými skupinami statisticky významný (27,6 % u skupiny iNO + i.v. sildenafil vs. 20,0 % u skupiny iNO + placebo). U pacientů bez selhání léčby bylo v obou léčebných skupinách průměrné trvání léčby iNO po zahájení i.v. podávání studijní medikace stejné, přibližně 4,1 den.

Ve skupině léčené iNO + i.v. sildenafil byly hlášeny nežádoucí příhody vyvolané léčbou u 22 (75,9 %) pacientů a závažné nežádoucí příhody u 7 (24,1 %) pacientů; ve skupině léčené iNO + placebo byly hlášeny nežádoucí příhody vyvolané léčbou u 19 (63,3 %) pacientů a závažné nežádoucí příhody u 2 (6,7 %) pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami vyvolanými léčbou ve skupině léčené iNO + i.v. sildenafil byly hypotenze (8 [27,6 %] subjektů), hypokalémie (7 [24,1 %] pacientů), anémie a abstinční syndrom (4 [13,8 %] pacienti u každé) a bradykardie (3 [10,3 %] pacienti) a ve skupině léčené iNO + placebo pneumotorax (4 [13,3 %] pacienti), anémie, edém, hyperbilirubinémie, zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu a hypotenze (3 [10,0 %] pacienti u každé) (viz bod 4.2).

## 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 doporučený 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 poločasů 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, reprodukční a vývojové toxicity 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**

#### Prášek pro perorální suspenzi:

Sorbitol (E 420)  
Kyselina citronová  
Sukralosa  
Natrium-citrát (E 331)  
Xanthanová klovatina  
Oxid titaničitý (E 171)  
Natrium-benzoát (E 211)  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Aroma hroznového vína:

Maltodextrin  
Koncentrovaná šťáva z hroznového vína  
Arabská klovatina  
Koncentrovaná ananasová šťáva  
Kyselina citronová  
Přírodní aroma

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po rekonstituci: perorální suspenze je stabilní po dobu 30 dnů

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

#### Prášek

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

#### Perorální suspenze

Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C - 8 °C).  
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

125ml skleněná lahvička jantarové barvy (s PP šroubovacím uzávěrem) obsahuje 32,27 g prášku pro perorální suspenzi.

Po naředění obsahuje lahvička 112 ml perorální suspenze, z čehož 90 ml je určeno k podání.

Velikost balení: 1 lahvička

Balení rovněž obsahuje PP odměrku (se značkou 30 ml), PP perorální dávkovací stříkačku (3 ml) s HDPE pístem a LDPE adaptérem na lahvičku.



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

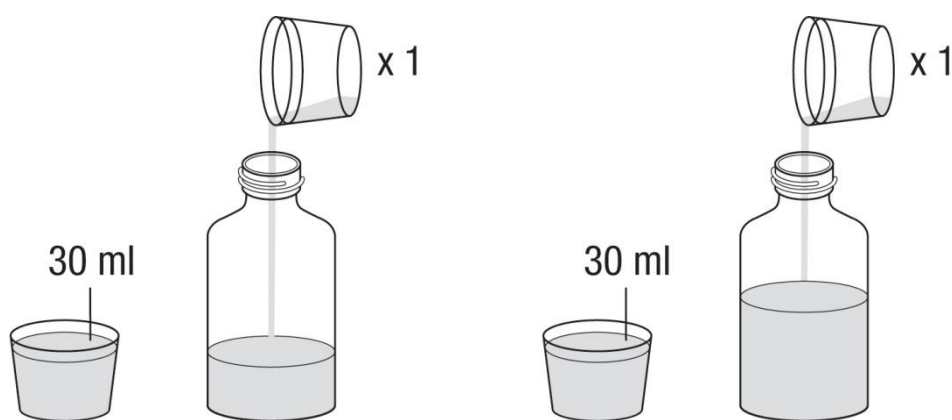
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Doporučuje se, aby lékárník suspenzi přípravku Revatio před vydáním pacientovi připravil.

### Instrukce k rekonstituci

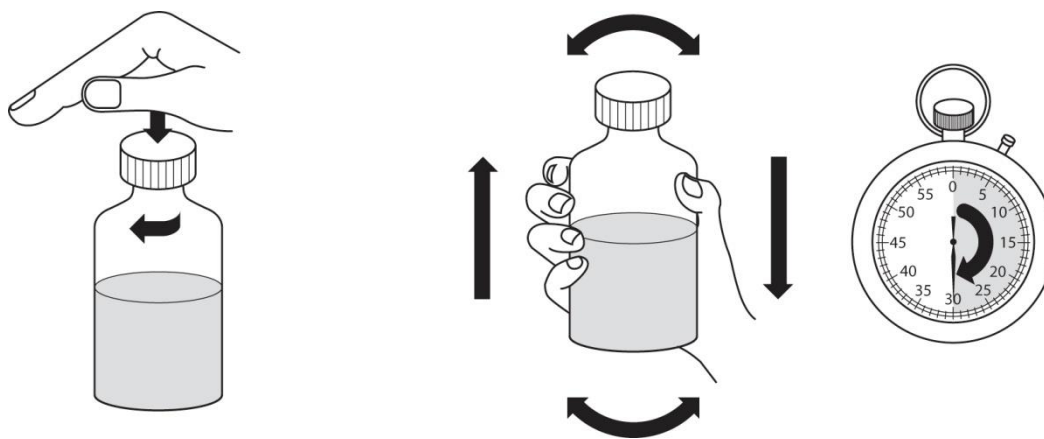
**Poznámka:** K rekonstituci obsahu lahvičky je nutné použít celý objem 90 ml (3x30 ml) bez ohledu na dávku, která má být podána.

1. Poklepejte na lahvičku, aby se prášek uvolnil.
2. Sejměte uzávěr.
3. Za použití přiložené odměrky a podle značky odměřte 30 ml vody a přelijte do lahvičky. Za použití přiložené odměrky odměřte dalších 30 ml vody a přilijte do lahvičky. (obrázek 1)



obrázek 1

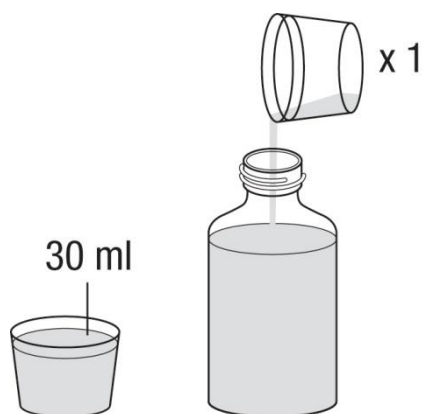
4. Vraťte uzávěr a lahvičku důkladně protřepávejte po dobu alespoň 30 sekund. (obrázek 2)



obrázek 2

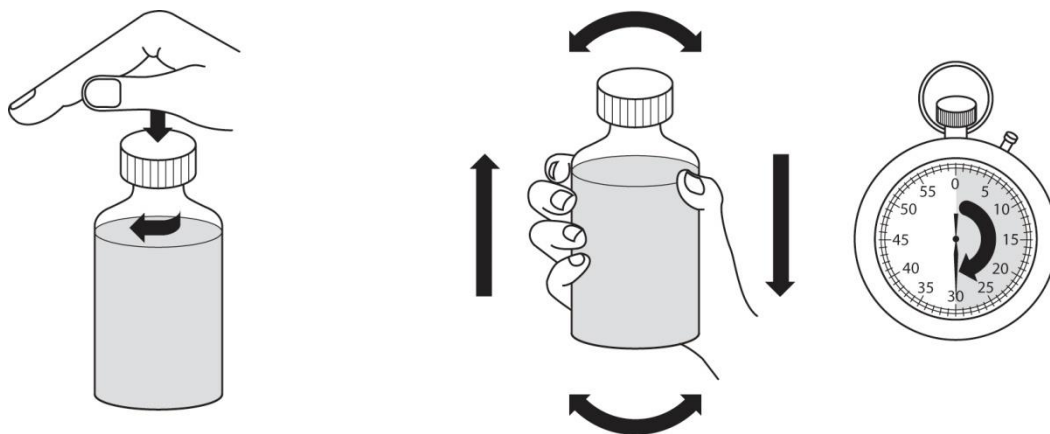
5. Sejměte uzávěr.

6. Za použití přiložené odměrky odměřte dalších 30 ml vody a přilijte do lahvičky. Vždy přidejte celý objem 90 ml (3x30 ml) vody bez ohledu na dávku, která má být podána. (obrázek 3)



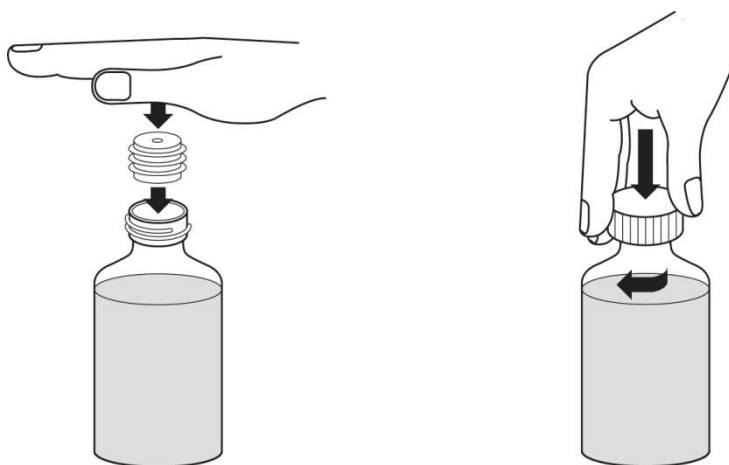
obrázek 3

7. Vraťte uzávěr a lahvičku důkladně protřepávejte po dobu alespoň 30 sekund. (obrázek 4)



obrázek 4

8. Sejměte uzávěr.  
9. Do hrdla lahvičky nasad'te adaptér (viz obrázek 5 níže). Adaptér slouží ke snazšímu natažení dávky perorální dávkovací stříkačkou z lahvičky. Vraťte uzávěr.



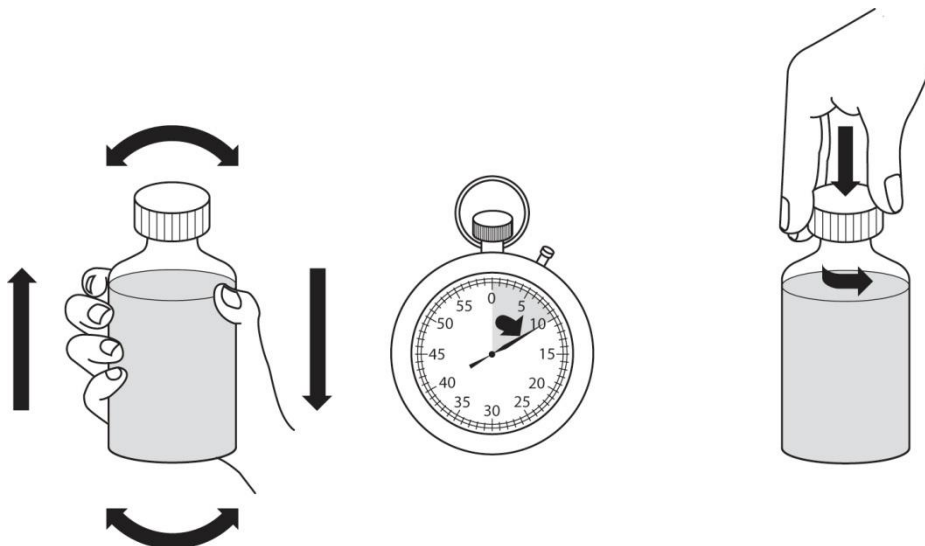
obrázek 5

10. Po naředění prášku vznikne bílá perorální suspenze s příchutí hroznového vína. Na štítek lahvičky napište datum použitelnosti naředěné perorální suspenze (datum použitelnosti

rekonstituované perorální suspenze je 30 dnů od data naředění). Po tomto datu je nutné nevyužitý přípravek zlikvidovat, nebo vrátit do lékárny.

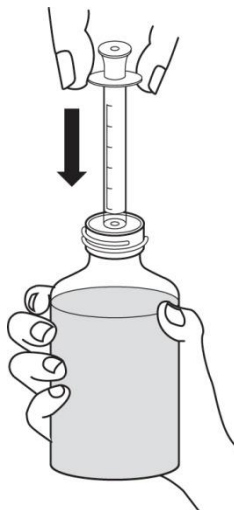
### Instrukce pro použití

1. Před použitím uzavřenou lahvičku naředěné perorální suspenze důkladně protřepávejte po dobu alespoň 10 sekund. Sejměte uzávěr (obrázek 6).



obrázek 6

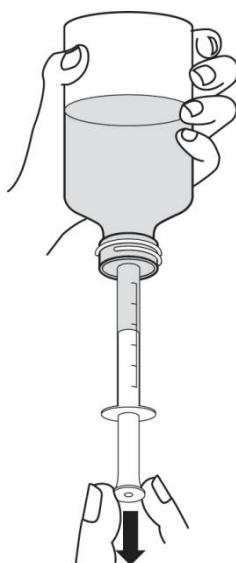
2. Postavte lahvičku na rovný povrch a vložte konec perorální dávkovací stříkačky do adaptéru (obrázek 7).



obrázek 7

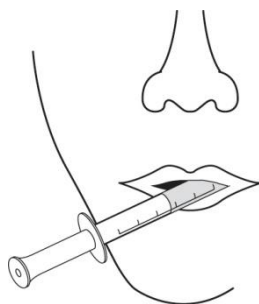
3. Otočte lahvičku dnem vzhůru, s perorální dávkovací stříkačkou stále nasazenou. Pomalu vytáhněte píst perorální dávkovací stříkačky ke značce Vaší dávky (natažení 1 ml odpovídá

dávce 10 mg, natažení 2 ml odpovídá dávce 20 mg). K přesnému odměření dávky je třeba, aby konec pístu byl zároveň s příslušnou značkou na perorální dávkovací stříkačce (obrázek 8).



obrázek 8

4. Jsou-li ve stříkačce velké bubliny, zatlačte pomalu píst zpět do stříkačky. Tím dojde k vrácení léku zpět do lahvičky. Zopakujte krok 3.
5. Otočte lahvičku do původní polohy, s perorální dávkovací stříkačkou stále nasazenou. Vyjměte perorální dávkovací stříkačku z lahvičky.
6. Vložte konec perorální dávkovací stříkačky do úst. Směřujte konec perorální dávkovací stříkačky k jedné z tváří. POMALU stlačujte píst perorální dávkovací stříkačky. Nevytlačujte přípravek příliš rychle. Pokud je přípravek podáván dítěti, ujistěte se před podáním přípravku, že sedí, nebo je přidrženo ve vzpřímené poloze (obrázek 9).



obrázek 9

7. Na lahvičku vraťte uzávěr, adaptér nechte v lahvičce. Vypláchněte perorální dávkovací stříkačku podle doporučení uvedeného níže.

Čištění a skladování stříkačky:

1. Stříkačku je nutné vypláchnout po každém použití. Vytáhněte ze stříkačky píst a obě části vypláchněte ve vodě.
2. Obě části osušte. Nasad'te píst zpět do stříkačky. Uchovávejte ji na bezpečném čistém místě spolu s lékem.

Po naředění se doporučuje perorální suspenzi podávat pouze perorální dávkovací stříkačkou přiloženou v balení. Pro podrobnější návod k použití viz příbalová informace.

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

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/05/318/003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Jméno a adresa výrobce odpovědného

20 mg potahované tablety, 0,8 mg/ml injekční roztok, 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi

Fareva Amboise  
Zone Industrielle  
29 Route des Industries  
37530 Pocé-sur-Cisse  
Francie

20 mg potahované tablety, 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Maďarsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení PSUR a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ OBAL/KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Revatio 20 mg potahované tablety  
sildenafilum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Přípravek obsahuje monohydrát laktózy.  
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

90 potahovaných tablet  
90 x 1 potahovaná tableta  
300 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Revatio 20 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**

**VNITŘNÍ OBAL/BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Revatio 20 mg tablety  
sildenafilum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Upjohn

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Revatio 0,8 mg/ml injekční roztok  
sildenafilum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Přípravek obsahuje glukózu a vodu pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Injekční roztok  
1 injekční lahvička 10 mg /12,5 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/05/318/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Revatio 0,8 mg/ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Revatio 0,8 mg/ml injekční roztok  
sildenafilum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Přípravek obsahuje glukózu a vodu pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Injekční roztok

1 injekční lahvička 10 mg /12,5 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/05/318/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL/KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revatio 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi  
sildenafilum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Po rekonstituci obsahuje jedna lahvička sildenafilum 1,12 gramu (ve formě sildenafili citras) s konečným objemem 112 ml.  
Jeden mililitr rekonstituované suspenze obsahuje sildenafilum 10 mg (ve formě sildenafili citras).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mezi další složky patří sorbitol (E 420) a natrium-benzoát (E 211).  
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální suspenzi

1 lahvička

1 adaptér na lahvičku, 1 odměrka a 1 perorální dávkovací stříkačka

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím lahvičku důkladně protřepejte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

Instrukce k rekonstituci:

Poklepejte na lahvičku, aby se prášek uvolnil a sejměte uzávěr.

Přidejte celkově 90 ml vody (3 x 30 ml) **přesně podle příbalové informace**, lahev po přidání 60 ml důkladně protřepejte a přidejte zbývajících 30 ml.

Sejměte znovu uzávěr a do hrdla lahvičky nasadte adaptér. Poznámka: Použitelné 30 dní po rekonstituci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

Po rekonstituci: Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C. Chraňte před mrazem. Po 30 dnech od rekonstituce nevyužitou suspenzi zlikvidujte.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/05/318/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Revatio 10 mg/ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### LAHVIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revatio 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi  
sildenafilum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Po rekonstituci obsahuje jedna lahvička sildenafilum 1,12 gramu (ve formě sildenafili citras) s konečným objemem 112 ml.  
Jeden mililitr rekonstituované suspenze obsahuje sildenafilum 10 mg (ve formě sildenafili citras).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mezi další složky patří sorbitol (E 420) a natrium-benzoát (E 211).  
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro perorální suspenzi

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím lahvičku důkladně protřepejte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

Instrukce k rekonstituci:

Poklepejte na lahvičku, aby se prášek uvolnil a sejměte uzávěr.

Přidejte celkově 90 ml (3 x 30 ml) vody **přesně podle příbalové informace**, lahev po přidání 60 ml důkladně protřepejte a přidejte zbývajících 30 ml.

Sejměte znovu uzávěr a do hrdla lahvičky nasadte adaptér. Poznámka: Použitelné 30 dní po rekonstituci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

Po rekonstituci: Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C. Chraňte před mrazem. Po 30 dnech od rekonstituce nevyužitou suspenzi zlikvidujte.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Upjohn

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/05/318/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Revatio 20 mg potahované tablety** sildenafilum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Revatio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revatio užívat
3. Jak se přípravek Revatio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Revatio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Revatio a k čemu se používá**

Přípravek Revatio obsahuje léčivou látku, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5).

Přípravek Revatio snižuje krevní tlak v plicích rozšířením plicních cév.

Přípravek Revatio se používá k léčbě dospělých a dětí a dospívajících ve věku 1-17 let s vysokým krevním tlakem v krevních cévách v plicích (plicní arteriální hypertenze).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revatio užívat**

##### **Neužívejte přípravek Revatio**

- jestliže jste alergický(á) na sildenafil nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte léky obsahující nitráty nebo látky uvolňující oxid dusnatý, jako je amylnitrit. Tyto léky se často užívají jako úleva od příznaků bolesti na hrudi (anginy pectoris). Přípravek Revatio může nebezpečně zvýšit účinek těchto léků. Informujte svého lékaře, pokud kterýkoliv z těchto léků užíváte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.
- jestliže užíváte riocigvát. Tento lék se používá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích sekundárních krevních sraženin). U PDE5 inhibitorů, jako je například Revatio, bylo prokázáno, že zvyšují hypotenzní účinek tohoto léku. Pokud užíváte riocigvát nebo si nejste jistý(á), informujte svého lékaře.
- jestliže jste nedávno měl(a) mozkovou mrtvici nebo infarkt, jestliže máte závažné onemocnění jater nebo velmi nízký tlak (<90/50 mmHg).

- jestliže užíváte přípravky k léčbě mykotických infekcí, obsahující ketokonazol nebo itraconazol nebo léky obsahující ritonavir (léčba HIV).
- jestliže jste přišel(přišla) o zrak v důsledku poruchy cévního zásobení očního nervu, která se nazývá neareritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION).

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Revatio se poraďte se svým lékařem, pokud

- je Vaše choroba způsobena uzavřenou nebo zúženou žílou v plicích spíše než uzavřenou nebo zúženou tepnou.
- máte závažné srdeční potíže.
- trpíte poruchou funkce srdečních komor.
- máte vysoký krevní tlak v plicních cévách.
- máte nízký krevní tlak v klidu.
- jste ztratil(a) velké množství vody (dehydratace), např. při nadměrném pocení nebo nedostatečném příjmu tekutin. K tomu může dojít při horečce, zvracení nebo průjmu.
- trpíte vzácnou dědičnou poruchou oka (*retinitis pigmentosa*).
- trpíte poruchou červených krvinek (srpkovitou anémií), nádorovým onemocněním krvinek (leukémií), nádorovým onemocněním kostní dřeně (mnohočetným myelomem) nebo jakoukoliv chorobou či deformitou penisu.
- máte v současné době žaludeční vřed, krvácivou poruchu (jako je hemofilie) nebo problémy s krvácením z nosu.
- užíváte léčivé přípravky k léčbě erektilní dysfunkce.

Při léčbě mužské erektilní dysfunkce byly při užití PDE5 inhibitorů, včetně sildenafilu, hlášeny s neznámou četností následující nežádoucí účinky na zrak: částečné, náhlé, dočasné či trvalé zhoršení nebo ztráta zraku jednoho či obou očí.

Zaznamenáte-li náhlé zhoršení či ztrátu zraku, **přestaňte přípravek Revatio užívat a okamžitě vyhledejte svého lékaře** (viz též bod 4).

Po užití sildenafilu byla u mužů hlášena prodloužená a někdy bolestivá erekce. Pokud máte erekci trvající déle než 4 hodiny, **přestaňte přípravek Revatio užívat a okamžitě vyhledejte svého lékaře** (viz též bod 4).

*Zvláštní opatření pro pacienty s poškozením ledvin či jater*

Informujte svého lékaře, pokud máte onemocnění jater či ledvin, může Vám upravit dávkování.

### Děti

Přípravek Revatio nesmí užívat děti mladší než 1 rok.

### Další léčivé přípravky a přípravek Revatio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

- Léky obsahující nitráty, nebo uvolňující oxid dusnatý, jako je amylnitrit („poppers“). Tyto léky jsou obvykle předepisovány k úlevě od příznaků anginy pectoris nebo bolesti na hrudi (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revatio užívat).
- Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud již užíváte riocigvát.
- Léky k léčbě plicní hypertenze (např. bosentan, iloprost).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (bylinný prostředek), rifampicin (používaný k léčbě bakteriální infekce), karbamazepin, fenytoin a fenobarbital (používané mj. v léčbě epilepsie).
- Léky, které zabraňují srážení krve (např. warfarin), přestože jejich současné užití nemělo za následek žádné nežádoucí účinky.
- Léky obsahující erythromycin, klarithromycin, telithromycin (antibiotika užívaná při léčbě určitých druhů bakteriálních infekcí), sachinavir (k léčbě HIV) nebo nefazodon (k léčbě mentální deprese), protože může být nutné upravit Vaši dávku.



- Alfa-blokátory (např. doxazosin) k léčbě vysokého krevního tlaku nebo potíží s prostatou, protože kombinace těchto 2 léčivých přípravků může způsobit příznaky snížení krevního tlaku (např. závrať, točení hlavy).
- Léky obsahující sakubitril/valsartan používané k léčbě srdečního selhání.

### **Přípravek Revatio s jídlem a pitím**

Během léčby přípravkem Revatio nepijte grapefruitovou šťávu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Není-li to nezbytné, nesmí se přípravek Revatio během těhotenství užívat.

Přípravek Revatio se nesmí podávat ženám, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají spolehlivou kontracepční metodu.

Přípravek Revatio přechází do Vašeho mateřského mléka ve velmi nízkých hladinách a neočekává se tedy, že by mohl Vašemu dítěti ublížit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Revatio může způsobit závrať a ovlivnit zrak. Měl(a) byste vědět, jak reagujete na tento přípravek dříve, než budete řídit či obsluhovat stroje.

### **Přípravek Revatio obsahuje laktosu**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **Přípravek Revatio obsahuje sodík**

Přípravek Revatio 20 mg tablety obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Revatio užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

U dospělých je doporučená dávka přípravku 20 mg 3× denně (v odstupu 6 až 8 hodin), užívá se s jídlem i bez jídla.

### **Použití u dětí a dospívajících**

U dětí a dospívajících ve věku 1-17 let je doporučená dávka buď 10 mg 3x denně při hmotnosti dítěte nižší než 20 kg nebo 20 mg 3x denně při hmotnosti dítěte vyšší než 20 kg, užívá se s jídlem i bez jídla. Vyšší dávky se u dětí nesmí podávat. Tento přípravek má být použit pouze v případě podání 20 mg 3 x denně. Jsou k dispozici jiné lékové formy pro podání pacientům s hmotností ≤ 20 kg a jiným mladším pacientům, kteří nejsou schopni polykat tablety.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Revatio, než jste měl(a)**

Neměl(a) byste užívat více přípravku, než Vám lékař doporučil. Jestliže užijete více přípravku, než bylo doporučeno, kontaktujte ihned svého lékaře. Užívání vyšší dávky přípravku Revatio může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Revatio**

Jestliže si zapomenete vzít přípravek Revatio, užíjte vynechanou dávku ihned, jak si vzpomenete, dále pokračujte v užívání přípravku v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Revatio**

Náhlé ukončení léčby přípravkem Revatio může vést ke zhoršení příznaků Vaší nemoci. Nepřestávejte užívat přípravek Revatio, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Než úplně přestanete přípravek užívat, Váš lékař Vám doporučí postupné snižování dávky po dobu několika dnů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Zaznamenáte-li některý z následujících nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Revatio užívat a ihned se obraťte na svého lékaře (viz rovněž bod 2):

- zaznamenáte-li náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku (četnost není známa).
- máte-li erekci, trvající setrvale déle než 4 hodiny. Po užití sildenafilu byla u mužů hlášena prodloužená a někdy bolestivá erekce (četnost není známa).

#### Dospělí

Nežádoucí účinky hlášené velmi často (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10): bolesti hlavy, návaly horka v obličeji, poruchy trávení, průjem a bolesti paží nebo nohou.

Nežádoucí účinky hlášené často (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů) zahrnovaly: podkožní infekce, příznaky podobné chřipce, zánět dutin, snížený počet červených krvinek (chudokrevnost), zadržování tekutin, potíže se spánkem, úzkost, migrénu, třes, brnění (mravenčení), pocit pálení, sníženou citlivost, krvácení očního pozadí, ovlivnění zraku, rozmazané vidění a citlivost na světlo, účinek na barevné vidění, podráždění oka, překrvení očí/zarudnutí očí, závrať, zánět průdušek, krvácení z nosu, rýmu, kašel, ucpaný nos, zánět žaludku, zánět žaludeční sliznice a střev, pálení žáhy, hemoroidy, pocit roztažení břišní krajiny, sucho v ústech, vypadávání vlasů, zčervenání kůže, noční pocení, bolesti svalů, bolest zad a zvýšenou tělesnou teplotu.

Nežádoucí účinky hlášené méně často (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů) zahrnovaly: sníženou ostrost zraku, dvojitě vidění, nepříjemné pocity v oku, krvácení z penisu, přítomnost krve ve spermatu a/nebo v moči a zvětšení prsů u mužů.

Byly též hlášeny kožní vyrážka, náhlé zhoršení nebo ztráta sluchu a pokles krevního tlaku, s neznámou četností (četnost nelze z dostupných údajů stanovit).

#### Děti a dospívající

Následující vážné nežádoucí účinky byly hlášeny často (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10): zápal plic, srdeční selhání, pravostranné srdeční selhání, srdeční šok, vysoký krevní tlak v plicích, bolest na hrudi, mdloby, infekce dýchacích cest, zánět průdušek, virová infekce žaludku a střev, infekce močového ústrojí a zubní kazy.

Následující vážné nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny méně často (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta ze 100): alergické reakce (jako je kožní vyrážka, otok obličeje, rtů a jazyka, sípot, potíže s dýcháním nebo polykáním), křeče, nepravidelný srdeční tep, porucha sluchu, zánět trávicího traktu a dýchavičnost.

Nežádoucí účinky hlášené velmi často (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10) byly: bolest hlavy, zvracení, krční infekce, horečka, průjem, chřipka a krvácení z nosu.

Nežádoucí účinky hlášené často (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10) byly: nevolnost, zvýšená erekce, zápal plic a rýma.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Revatio uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Revatio obsahuje**

- Léčivou látkou je sildenafilum. Jedna tableta obsahuje sildenafilum 20 mg (ve formě sildenafili citras).
- Dalšími složkami jsou:  
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl kroskarmelosy (viz bod 2 „Přípravek Revatio obsahuje sodík“), magnesium-stearát  
Potah: hypromelosa, oxid titaničitý (E 171), monohydrát laktosy (viz bod 2 „Přípravek Revatio obsahuje laktosu“), triacetin.

### **Jak přípravek Revatio vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Revatio je ve formě bílých kulatých potahovaných tablet. Tablety jsou na jedné straně označeny “PFIZER” a na druhé “RVT 20”. Tablety se dodávají v balení obsahujícím 90 tablet, 90 x 1 tableta v perforovaném jednodávkovém blistru a v balení obsahujícím 300 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci:

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemsko.

Výrobce:

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francie.

nebo

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Maďarsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Viartis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viartis UAB

Tel: +370 52051288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 (0)800 0700 800

**Eesti**

Viatrix OÜ  
Tel: +372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: +34 900 102 712

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Viatrix Pharma S.r.l.  
Tel: +39 02 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatrix SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix  
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited  
Tel: (+356) 21 220 174

**Nederland**

Mylan Healthcare BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 546 64 00

**Portugal**

Viatrix Healthcare, Lda.  
Tel: +351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Revatio 0,8 mg/ml injekční roztok sildenafilum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám tento přípravek bude podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Revatio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám přípravek Revatio bude podán
3. Jak se přípravek Revatio podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Revatio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Revatio a k čemu se používá**

Přípravek Revatio obsahuje léčivou látku, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5).

Přípravek Revatio snižuje krevní tlak v plicích rozšířením plicních cév.

Přípravek Revatio se používá k léčbě vysokého krevního tlaku v plicních cévách (plicní arteriální hypertenze) u dospělých.

Přípravek Revatio injekční roztok je další lékovou formou přípravku Revatio pro pacienty, kteří dočasně nemohou užívat tablety.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám přípravek Revatio bude podán**

##### **Přípravek Revatio Vám nebude podán**

- jestliže jste alergický(á) na sildenafil nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte léky obsahující nitráty nebo látky uvolňující oxid dusnatý, jako je amylnitrit. Tyto léky se často užívají jako úleva od příznaků bolesti na hrudi (anginy pectoris). Přípravek Revatio může nebezpečně zvýšit účinek těchto léků. Informujte svého lékaře, pokud kterýkoliv z těchto léků užíváte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.
- jestliže užíváte riocigvát. Tento lék se používá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích sekundárních krevních sraženin). U PDE5 inhibitorů, jako je například Revatio, bylo prokázáno, že zvyšují hypotenzní účinek tohoto léku. Pokud užíváte riocigvát nebo si nejste jistý(á), informujte svého lékaře.
- jestliže jste nedávno měl(a) mozkovou mrtvici nebo infarkt, jestliže máte závažné onemocnění jater nebo velmi nízký tlak (<90/50 mmHg).

- jestliže užíváte přípravky k léčbě mykotických infekcí, obsahující ketokonazol nebo itraconazol nebo léky obsahující ritonavir (léčba HIV).
- jestliže jste přišel(přišla) o zrak v důsledku poruchy cévního zásobení očního nervu, která se nazývá nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION).

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Revatio se poraďte se svým lékařem, pokud:

- je Vaše choroba způsobena uzavřenou nebo zúženou žílou v plicích spíše než uzavřenou nebo zúženou tepnou.
- máte závažné srdeční potíže.
- trpíte poruchou funkce srdečních komor.
- máte vysoký krevní tlak v plicních cévách.
- máte nízký krevní tlak v klidu.
- jste ztratil(a) velké množství vody (dehydratace), např. při nadměrném pocení nebo nedostatečném příjmu tekutin. K tomu může dojít při horečce, zvracení nebo průjmu.
- trpíte vzácnou dědičnou poruchou oka (*retinitis pigmentosa*).
- trpíte poruchou červených krvinek (srpkovitou anémií), nádorovým onemocněním krvinek (leukémií), nádorovým onemocněním kostní dřeně (mnohočetným myelomem) nebo jakoukoliv chorobou či deformitou penisu.
- máte v současné době žaludeční vřed, krvácivou poruchu (jako je hemofilie) nebo problémy s krvácením z nosu.
- užíváte léčivé přípravky k léčbě erektilní dysfunkce.

Při léčbě mužské erektilní dysfunkce byly při užití PDE5 inhibitorů, včetně sildenafilu, hlášeny s neznámou četností následující nežádoucí účinky na zrak: částečné, náhlé, dočasné či trvalé zhoršení nebo ztráta zraku jednoho či obou očí.

Zaznamenáte-li náhlé zhoršení či ztrátu zraku, **přestaňte přípravek Revatio užívat a okamžitě vyhledejte svého lékaře** (viz též bod 4).

Po užití sildenafilu byla u mužů hlášena prodloužená a někdy bolestivá erekce. Pokud máte erekci trvající déle než 4 hodiny, **přestaňte přípravek Revatio užívat a okamžitě vyhledejte svého lékaře** (viz též bod 4).

*Zvláštní opatření pro pacienty s poškozením ledvin či jater*

Informujte svého lékaře, pokud máte onemocnění jater či ledvin, může Vám upravit dávkování.

### Děti a dospívající

Přípravek Revatio nesmí užívat děti a dospívající mladší než 18 let.

### Další léčivé přípravky a přípravek Revatio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

- Léky obsahující nitráty, nebo uvolňující oxid dusnatý, jako je amylnitrit („poppers“). Tyto léky jsou obvykle předepisovány k úlevě od příznaků anginy pectoris nebo bolesti na hrudi (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revatio užívat).
- Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud již užíváte riocigvát.
- Léky k léčbě plicní hypertenze (např. bosentan, iloprost).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (bylinný prostředek), rifampicin (používaný k léčbě bakteriální infekce), karbamazepin, fenytoin a fenobarbital (používané mj. v léčbě epilepsie).
- Léky, které zabraňují srážení krve (např. warfarin), přestože jejich současné užití nemělo za následek žádné nežádoucí účinky.
- Léky obsahující erythromycin, klarithromycin, telithromycin (antibiotika užívaná při léčbě určitých druhů bakteriálních infekcí), sachinavir (k léčbě HIV) nebo nefazodon (k léčbě mentální deprese), protože může být nutné upravit Vaši dávku.



- Alfa-blokátory (např. doxazosin) k léčbě vysokého krevního tlaku nebo potíží s prostatou, protože kombinace těchto 2 léčivých přípravků může způsobit příznaky snížení krevního tlaku (např. závratě, točení hlavy).
- Léky obsahující sakubitril/valsartan používané k léčbě srdečního selhání.

### **Přípravek Revatio s jídlem a pitím**

Během léčby přípravkem Revatio nepijte grapefruitovou šťávu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Není-li to nezbytné, nesmí se přípravek Revatio během těhotenství užívat.

Přípravek Revatio se nesmí podávat ženám, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají spolehlivou kontracepční metodu.

Přípravek Revatio přechází do Vašeho mateřského mléka ve velmi nízkých hladinách a neočekává se tedy, že by mohl Vašemu dítěti ublížit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Revatio může způsobit závratě a ovlivnit zrak. Měl(a) byste vědět, jak reagujete na tento přípravek dříve, než budete řídit či obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek Revatio podává**

Přípravek Revatio se podává intravenózní injekcí a vždy Vám jej podá Váš lékař nebo sestra. Váš lékař určí délku léčby a množství přípravku Revatio injekční roztok, které budete každý den dostávat a bude sledovat Váš stav a Vaši odpověď na léčbu. Obvyklá dávka je 10 mg (odpovídá 12,5 ml) 3x denně.

Přípravek Revatio injekční roztok Vám bude podán místo přípravku Revatio tablety.

### **Jestliže Vám bylo podáno větší množství přípravku Revatio, než bylo stanoveno**

Máte-li obavu, že Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Revatio, kontaktujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru. Užívání vyšší dávky přípravku Revatio může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

### **Jestliže byla vynechána dávka přípravku Revatio**

Vzhledem k tomu, že tento přípravek dostáváte pod lékařským dohledem, není pravděpodobné, že by byla dávka vynechána. Informujte ale svého lékaře nebo lékárníka, máte-li dojem, že dávka byla vynechána. Nesmí být podána dvojnásobná dávka, aby byla nahrazena vynechaná dávka.

### **Jestliže přestanete dostávat přípravek Revatio**

Náhlé ukončení léčby přípravkem Revatio může vést ke zhoršení příznaků Vaší nemoci. Než úplně přestanete přípravek dostávat, Váš lékař bude postupně snižovat dávky po dobu několika dnů.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Zaznamenáte-li některý z následujících nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Revatio užívat a ihned se obraťte na svého lékaře (viz rovněž bod 2):

- zaznamenáte-li náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku (četnost není známa).
- máte-li erekci, trvající setrvale déle než 4 hodiny. Po užití sildenafilu byla u mužů hlášena prodloužená a někdy bolestivá erekce (četnost není známa).

### Dospělí

Nežádoucí účinky hlášené z klinické studie s přípravkem Revatio podávaným intravenózně byly podobné těm hlášeným v klinických studiích s přípravkem Revatio podávaným ve formě tablet. V klinických studiích byly nežádoucí účinky hlášené často (mohou postihnout až 1 pacienta z 10): návaly horka v obličeji, bolest hlavy, nízký krevní tlak a nevolnost.

V klinických studiích byly nežádoucí účinky hlášené často (mohou postihnout až 1 pacienta z 10) u pacientů s plicní arteriální hypertenzí: návaly horka v obličeji a nevolnost.

V klinických studiích s přípravkem Revatio tablety byly nežádoucími účinky hlášenými velmi často (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10): bolesti hlavy, návaly horka v obličeji, poruchy trávení, průjem a bolesti paží nebo nohou.

Nežádoucí účinky hlášené často (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů) zahrnovaly: podkožní infekce, příznaky podobné chřipce, zánět dutin, snížený počet červených krvinek (chudokrevnost), zadržování tekutin, potíže se spánkem, úzkost, migrénu, třes, brnění (mravenčení), pocit pálení, sníženou citlivost, krvácení očního pozadí, ovlivnění zraku, rozmazané vidění a citlivost na světlo, účinek na barevné vidění, podráždění oka, překrvení očí/zarudnutí očí, závrať, zánět průdušek, krvácení z nosu, rýmu, kašel, ucpaný nos, zánět žaludku, zánět žaludeční sliznice a střev, pálení žáhy, hemoroidy, pocit roztažení břišní krajiny, sucho v ústech, vypadávání vlasů, zčervenání kůže, noční pocení, bolesti svalů, bolest zad a zvýšenou tělesnou teplotu.

Nežádoucí účinky hlášené méně často (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů) zahrnovaly: sníženou ostrost zraku, dvojité vidění, nepříjemné pocity v oku, krvácení z penisu, přítomnost krve ve spermatu a/nebo v moči a zvětšení prsů u mužů.

Byly též hlášeny kožní vyrážka, náhlé zhoršení nebo ztráta sluchu a pokles krevního tlaku, s neznámou četností (četnost nelze z dostupných údajů stanovit).

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Revatio uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek Revatio nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Revatio obsahuje

- Léčivou látkou je sildenafilum. Jeden mililitr obsahuje sildenafilum 0,8 mg (ve formě sildenafili citras). Jedna 20ml lahvička obsahuje 10 mg sildenafilu (ve formě citrátu).
- Dalšími složkami jsou glukosa a voda pro injekci.

### Jak přípravek Revatio vypadá a co obsahuje toto balení

Jedno balení přípravku Revatio injekční roztok obsahuje jednu 20ml průhlednou skleněnou lahvičku, uzavřenou chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemsko.

Výrobce:

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francie.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

#### **België/Belgique/Belgien**

Viartis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Viartis UAB

Tel: +370 52051288

#### **България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Viartis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viartis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

#### **Magyarország**

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

#### **Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

#### **Eesti**

Viartis OÜ

Tel: +372 6363 052

#### **Norge**

Viartis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

#### **Ελλάδα**

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

#### **Österreich**

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

#### **España**

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: +34 900 102 712

#### **Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

#### **France**

Viartis Santé

#### **Portugal**

Viartis Healthcare, Lda.

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Viatrix Pharma S.r.l.  
Tel: +39 02 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatrix SIA  
Tel: +371 676 055 80

Tel: +351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Revatio 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi sildenafilum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Revatio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revatio užívat
3. Jak se přípravek Revatio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Revatio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Revatio a k čemu se používá**

Přípravek Revatio obsahuje léčivou látku, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5).

Přípravek Revatio snižuje krevní tlak v plicích rozšířením plicních cév.

Přípravek Revatio se používá k léčbě dospělých a dětí a dospívajících ve věku 1-17 let s vysokým krevním tlakem v krevních cévách v plicích (plicní arteriální hypertenze).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revatio užívat**

##### **Neužívejte přípravek Revatio**

- jestliže jste alergický(á) na sildenafilil nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte léky obsahující nitráty nebo látky uvolňující oxid dusnatý, jako je amylnitrit. Tyto léky se často užívají jako úleva od příznaků bolesti na hrudi (anginy pectoris). Přípravek Revatio může nebezpečně zvýšit účinek těchto léků. Informujte svého lékaře, pokud kterýkoliv z těchto léků užíváte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.
- jestliže užíváte riocigvát. Tento lék se používá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích sekundárních krevních sraženin). U PDE5 inhibitorů, jako je například Revatio, bylo prokázáno, že zvyšují hypotenzní účinek tohoto léku. Pokud užíváte riocigvát nebo si nejste jistý(á), informujte svého lékaře.
- jestliže jste nedávno měl(a) mozkovou mrtvici nebo infarkt, jestliže máte závažné onemocnění jater nebo velmi nízký tlak (<90/50 mmHg).
- jestliže užíváte přípravky k léčbě mykotických infekcí, obsahující ketokonazol nebo itrakonazol

nebo léky obsahující ritonavir (léčba HIV).

- jestliže jste přišel(přišla) o zrak v důsledku poruchy cévního zásobení očního nervu, která se nazývá nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION).

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Revatio se poraďte se svým lékařem, pokud

- je Vaše choroba způsobena uzavřenou nebo zúženou žílou v plicích spíše než uzavřenou nebo zúženou tepnou.
- máte závažné srdeční potíže.
- trpíte poruchou funkce srdečních komor.
- máte vysoký krevní tlak v plicních cévách.
- máte nízký krevní tlak v klidu.
- jste ztratil(a) velké množství vody (dehydratace), např. při nadměrném pocení nebo nedostatečném příjmu tekutin. K tomu může dojít při horečce, zvracení nebo průjmu.
- trpíte vzácnou dědičnou poruchou oka (*retinitis pigmentosa*).
- trpíte poruchou červených krvinek (srpkovitou anémií), nádorovým onemocněním krvinek (leukémií), nádorovým onemocněním kostní dřeně (mnohočetným myelomem) nebo jakoukoliv chorobou či deformitou penisu.
- máte v současné době žaludeční vřed, krvácivou poruchu (jako je hemofilie) nebo problémy s krvácením z nosu.
- užíváte léčivé přípravky k léčbě erektilní dysfunkce.

Při léčbě mužské erektilní dysfunkce byly při užití PDE5 inhibitorů, včetně sildenafilu, hlášeny s neznámou četností následující nežádoucí účinky na zrak: částečné, náhlé, dočasné či trvalé zhoršení nebo ztráta zraku jednoho či obou očí.

Zaznamenáte-li náhlé zhoršení či ztrátu zraku, **přestaňte přípravek Revatio užívat a okamžitě vyhledejte svého lékaře** (viz též bod 4).

Po užití sildenafilu byla u mužů hlášena prodloužená a někdy bolestivá erekce. Pokud máte erekci trvající déle než 4 hodiny, **přestaňte přípravek Revatio užívat a okamžitě vyhledejte svého lékaře** (viz též bod 4).

*Zvláštní opatření pro pacienty s poškozením ledvin či jater*

Informujte svého lékaře, pokud máte onemocnění jater či ledvin, může Vám upravit dávkování.

### **Děti**

Přípravek Revatio nesmí užívat děti mladší než 1 rok.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Revatio**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

- Léky obsahující nitráty, nebo uvolňující oxid dusnatý, jako je amylnitrit („poppers“). Tyto léky jsou obvykle předepisovány k úlevě od příznaků anginy pectoris nebo bolesti na hrudi (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revatio užívat).
- Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud již užíváte riocigvát.
- Léky k léčbě plicní hypertenze (např. bosentan, iloprost).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (bylinný prostředek), rifampicin (používaný k léčbě bakteriální infekce), karbamazepin, fenytoin a fenobarbital (používané mj. k léčbě epilepsie).
- Léky, které zabraňují srážení krve (např. warfarin), přestože jejich současné užití nemělo za následek žádné nežádoucí účinky.
- Léky obsahující erythromycin, klarithromycin, telithromycin (antibiotika užívaná při léčbě určitých druhů bakteriálních infekcí), sachinavir (k léčbě HIV) nebo nefazodon (k léčbě mentální deprese), protože může být nutné upravit Vaši dávku.

- Alfa-blokátory (např. doxazosin) k léčbě vysokého krevního tlaku nebo potíží s prostatou, protože kombinace těchto 2 léčivých přípravků může způsobit příznaky snížení krevního tlaku (např. závratě, točení hlavy).
- Léky obsahující sakubitril/valsartan používané k léčbě srdečního selhání.

### **Přípravek Revatio s jídlem a pitím**

Během léčby přípravkem Revatio nepijte grapefruitovou šťávu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Není-li to nezbytné, nesmí se přípravek Revatio během těhotenství užívat.

Přípravek Revatio se nesmí podávat ženám, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají spolehlivou kontracepční metodu.

Přípravek Revatio přechází do Vašeho mateřského mléka ve velmi nízkých hladinách a neočekává se tedy, že by mohl Vašemu dítěti ublížit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Revatio může způsobit závratě a ovlivnit zrak. Měl(a) byste vědět, jak reagujete na tento přípravek dříve, než budete řídit či obsluhovat stroje.

### **Přípravek Revatio obsahuje sorbitol**

Přípravek Revatio 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi obsahuje 250 mg sorbitolu v jednom mililitru rekonstituované suspenze.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užijete nebo je Vám podán (nebo je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek.

### **Přípravek Revatio obsahuje natrium-benzoát**

Přípravek Revatio 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi obsahuje 1 mg natrium-benzoátu v jednom mililitru rekonstituované perorální suspenze. Natrium-benzoát může zvyšovat hladiny látky zvané bilirubin. Vysoké hladiny bilirubinu mohou vést ke žloutence (zežloutnutí kůže a očí) a také k poranění mozku (encefalopatii) u novorozenců (do 4 týdnů věku).

### **Přípravek Revatio obsahuje sodík**

Přípravek Revatio 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jednom mililitru rekonstituované perorální suspenze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Revatio užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

U dospělých je doporučená dávka přípravku 20 mg 3× denně (v odstupu 6 až 8 hodin), užívá se s jídlem i bez jídla.

### **Použití u dětí a dospívajících**

U dětí a dospívajících ve věku 1-17 let je doporučená dávka buď 10 mg (1 ml perorální suspenze) 3x denně při hmotnosti dítěte nižší než 20 kg nebo 20 mg (2 ml perorální suspenze) 3x denně při hmotnosti dítěte vyšší než 20 kg, užívá se s jídlem i bez jídla. Vyšší dávky se u dětí nesmí podávat.

Perorální suspenzi je nutné před použitím důkladně protřepávat po dobu alespoň 10 sekund.

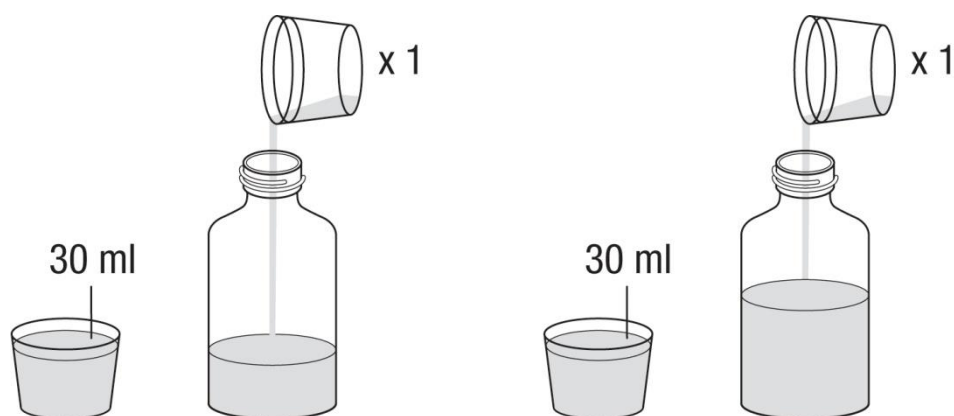
### Instrukce k naředění perorální suspenze

Doporučuje se, aby Vám ještě před vydáním lékárník suspenzi přípravku Revatio připravil.

Po naředění je perorální suspenze tekutá. Není-li prášek rozpuštěn, nařeďte perorální suspenzi podle níže uvedených doporučení.

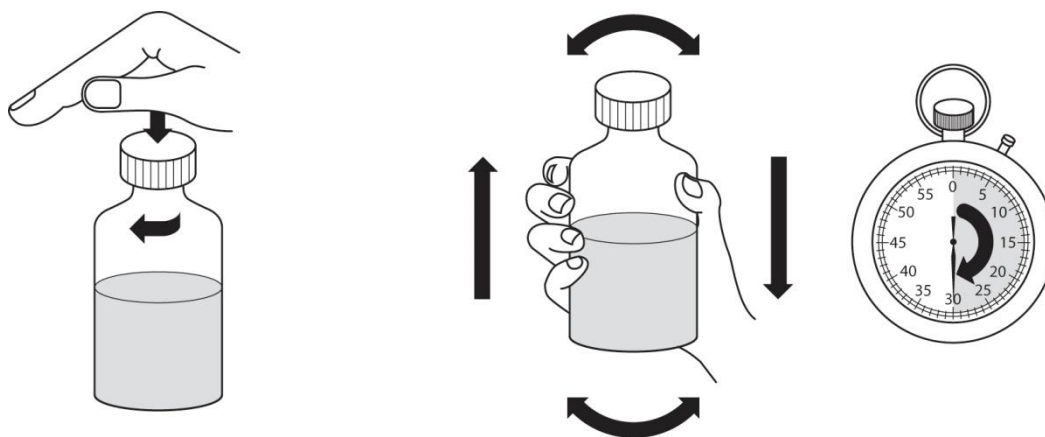
**Poznámka:** K naředění obsahu lahvičky je nutné použít celý objem 90 ml (3x30 ml) bez ohledu na dávku, kterou máte užívat.

1. Poklepejte na lahvičku, aby se prášek uvolnil.
2. Sejměte uzávěr.
3. Za použití přiložené odměrky a podle značky odměřte 30 ml vody a přelijte do lahvičky. Za použití přiložené odměrky odměřte dalších 30 ml vody a přilijte do lahvičky (obrázek 1).



obrázek 1

4. Vraťte uzávěr a lahvičku důkladně protřepávejte po dobu alespoň 30 sekund (obrázek 2).

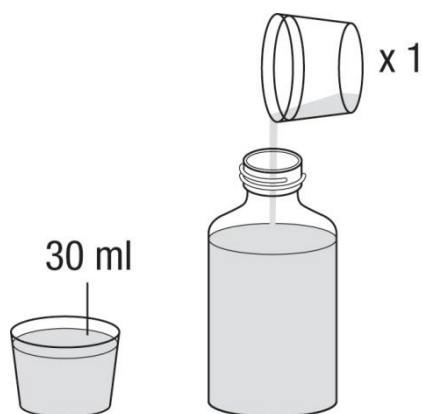


obrázek 2

5. Sejměte uzávěr.

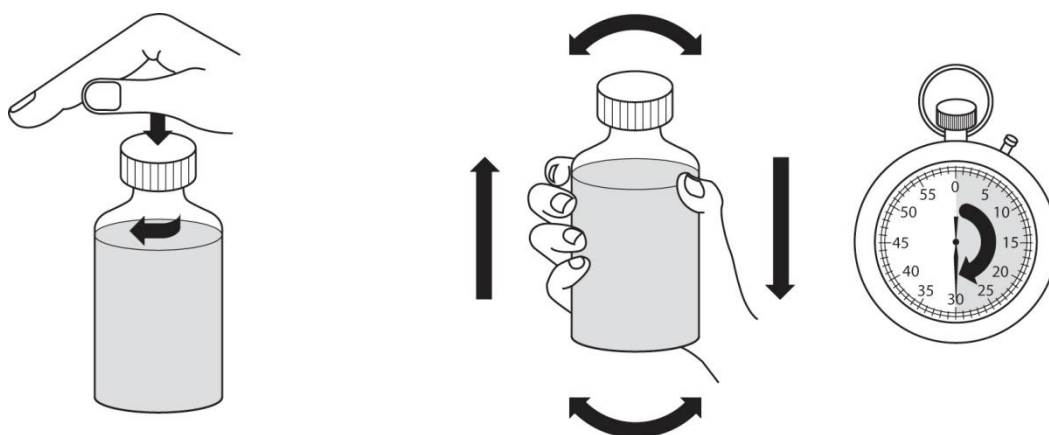


6. Za použití přiložené odměrky odměřte dalších 30 ml vody a přilijte do lahvičky. Vždy přidejte celý objem 90 ml (3x30 ml) vody bez ohledu na dávku, která má být podána (obrázek 3).



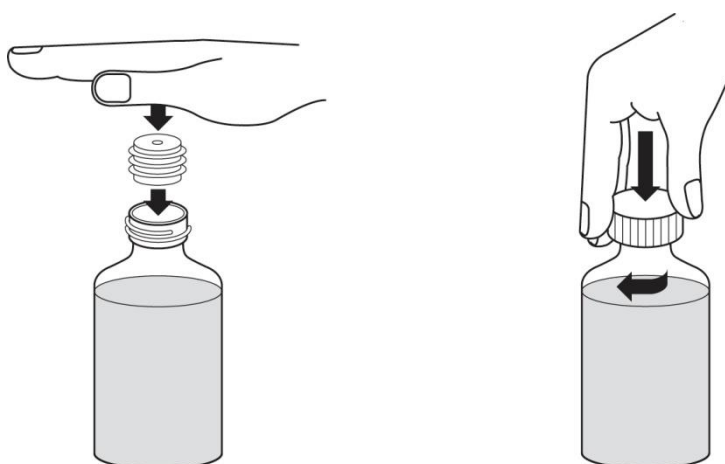
obrázek 3

7. Vraťte uzávěr a lahvičku důkladně protřepávejte po dobu alespoň 30 sekund (obrázek 4).



obrázek 4

8. Sejměte uzávěr.  
9. Do hrdla lahvičky nasad'te adaptér (viz obrázek 5 níže). Adaptér slouží ke snazšímu natažení dávky perorální dávkovací stříkačkou z lahvičky. Vraťte uzávěr na lahvičku.



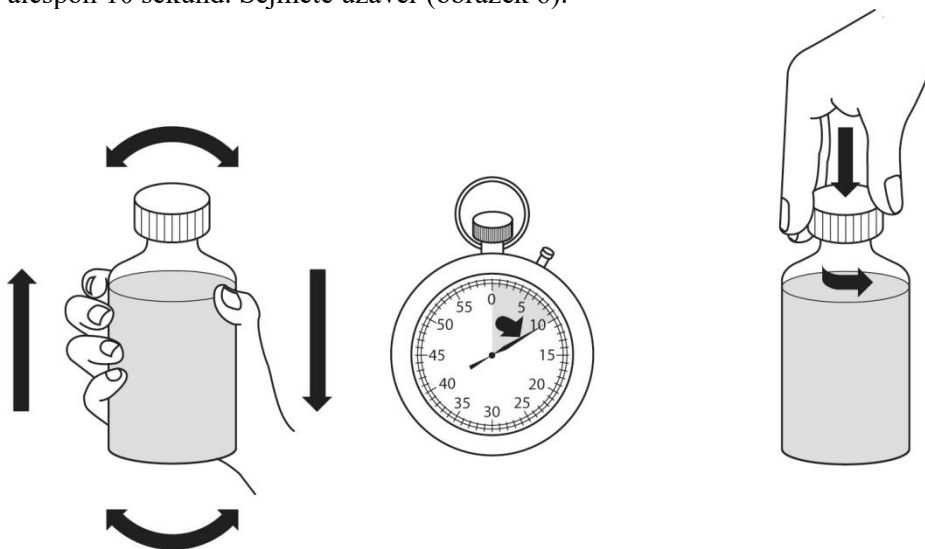
obrázek 5

10. Na štítek lahvičky napište datum použitelnosti naředěné perorální suspenze (datum použitelnosti naředěné perorální suspenze je 30 dnů od data naředění). Po tomto datu je nutné nevyužitou perorální suspenzi zlikvidovat, nebo vrátit do lékárny.

### Instrukce pro použití

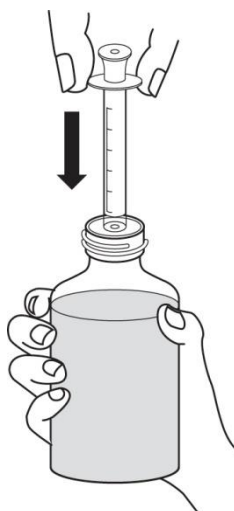
Váš lékárník Vám poradí, jak se za pomoci přiložené perorální dávkovací stříkačky naměří Vaše dávka. Po naředění lze perorální suspenzi podávat pouze přiloženou perorální dávkovací stříkačkou. Před užitím perorální suspenze si, prosím, přečtěte níže uvedené instrukce.

1. Před použitím uzavřenou lahvičku s naředěnou perorální suspenzí důkladně protřepávejte po dobu alespoň 10 sekund. Sejměte uzávěr (obrázek 6).



obrázek 6

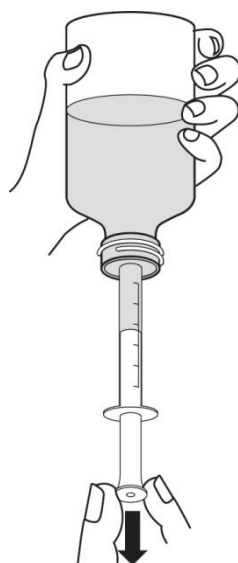
2. Postavte lahvičku na rovný povrch a vložte konec perorální dávkovací stříkačky do adaptéru (obrázek 7).



obrázek 7

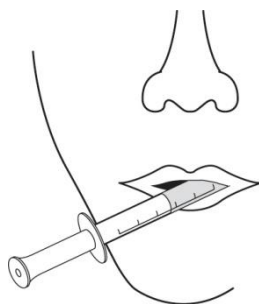
3. Otočte lahvičku dnem vzhůru, s perorální dávkovací stříkačkou stále nasazenou. Pomalu vytáhněte píst perorální dávkovací stříkačky ke značce Vaší dávky (natažení 1 ml odpovídá

dávce 10 mg, natažení 2 ml odpovídá dávce 20 mg). K přesnému odměření dávky je třeba, aby konec pístu byl zároveň s příslušnou značkou na perorální dávkovací stříkačce (obrázek 8).



obrázek 8

4. Jsou-li ve stříkačce velké bubliny, zatlačte pomalu píst zpět do stříkačky. Tím dojde k vrácení léku zpět do lahvičky. Zopakujte krok 3.
5. Otočte lahvičku do původní polohy, s perorální dávkovací stříkačkou stále nasazenou. Vyjměte perorální dávkovací stříkačku z lahvičky.
6. Vložte konec perorální dávkovací stříkačky do úst. Směřujte konec perorální dávkovací stříkačky k jedné z tváří. POMALU stlačujte píst perorální dávkovací stříkačky. Nevytlačujte přípravek příliš rychle. Pokud je přípravek podáván dítěti, ujistěte se před podáním přípravku, že sedí, nebo je přidrženo ve zpřímené poloze (obrázek 9).



obrázek 9

7. Na lahvičku vraťte uzávěr, adaptér nechte v lahvičce. Vypláchněte perorální dávkovací stříkačku podle doporučení uvedeného níže.

Čištění a skladování stříkačky:

1. Stříkačku je nutné vypláchnout po každém použití. Vytáhněte ze stříkačky píst a obě části vypláchněte ve vodě.
2. Obě části osušte. Nasad'te píst zpět do stříkačky. Uchovávejte ji na bezpečném čistém místě spolu s lékem.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Revatio, než jste měl(a)**

Neměl(a) byste užívat více přípravku, než Vám lékař doporučil. Jestliže užijete více přípravku, než bylo doporučeno, kontaktujte ihned svého lékaře. Užívání vyšší dávky přípravku Revatio může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Revatio**

Jestliže si zapomenete vzít přípravek Revatio, užijte vynechanou dávku ihned, jak si vzpomenete, dále pokračujte v užívání přípravku v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Revatio**

Náhlé ukončení léčby přípravkem Revatio může vést ke zhoršení příznaků Vaší nemoci. Nepřestávejte užívat přípravek Revatio, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Než úplně přestanete přípravek užívat, Váš lékař Vám doporučí postupné snižování dávky po dobu několika dnů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Zaznamenáte-li některý z následujících nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Revatio užívat a ihned se obraťte na svého lékaře (viz rovněž bod 2):

- zaznamenáte-li náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku (četnost není známa).
- máte-li erekci, trvající setrvale déle než 4 hodiny. Po užití sildenafilu byla u mužů hlášena prodloužená a někdy bolestivá erekce (četnost není známa).

### Dospělí

Nežádoucí účinky hlášené velmi často (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10): bolesti hlavy, návaly horka v obličeji, poruchy trávení, průjem a bolesti paží nebo nohou.

Nežádoucí účinky hlášené často (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů) zahrnovaly: podkožní infekce, příznaky podobné chřipce, zánět dutin, snížený počet červených krvinek (chudokrevnost), zadržování tekutin, potíže se spánkem, úzkost, migrénu, třes, brnění (mravenčení), pocit pálení, sníženou citlivost, krvácení očního pozadí, ovlivnění zraku, rozmazané vidění a citlivost na světlo, účinek na barevné vidění, podráždění oka, překrvení očí/zarudnutí očí, závrať, zánět průdušek, krvácení z nosu, rýmu, kašel, ucpaný nos, zánět žaludku, zánět žaludeční sliznice a střev, pálení žáhy, hemoroidy, pocit roztažení břišní krajiny, sucho v ústech, vypadávání vlasů, zčervenání kůže, noční pocení, bolesti svalů, bolest zad a zvýšenou tělesnou teplotu.

Nežádoucí účinky hlášené méně často (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů) zahrnovaly: sníženou ostrost zraku, dvojitě vidění, nepříjemné pocity v oku, krvácení z penisu, přítomnost krve ve spermatu a/nebo v moči a zvětšení prsů u mužů.

Byly též hlášeny kožní vyrážka, náhlé zhoršení nebo ztráta sluchu a pokles krevního tlaku, s neznámou četností (četnost nelze z dostupných údajů stanovit).

### Děti a dospívající

Následující vážné nežádoucí účinky byly hlášeny často (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10): zápal plic, srdeční selhání, pravostranné srdeční selhání, srdeční šok, vysoký krevní tlak v plicích, bolest na hrudi, mdloby, infekce dýchacích cest, zánět průdušek, virová infekce žaludku a střev, infekce močového ústrojí a zubní kazy.

Následující vážné nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny méně často (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta ze 100): alergické reakce (jako je kožní vyrážka, otok obličeje, rtů a jazyka, sípot, potíže s dýcháním nebo polykáním), křeče, nepravidelný srdeční tep, porucha sluchu, zánět trávicího traktu a dýchavičnost.

Nežádoucí účinky hlášené velmi často (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10) byly: bolest hlavy, zvracení, krční infekce, horečka, průjem, chřipka a krvácení z nosu.

Nežádoucí účinky hlášené často (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10) byly: nevolnost, zvýšená erekce, zápal plic a rýma.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Revatio uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

### Prášek

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

### Naředěná perorální suspenze

Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C. Chraňte před mrazem. Po 30 dnech od naředění nevyužitou perorální suspenzi zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Revatio obsahuje**

- Léčivou látkou je sildenafilum (ve formě sildenafili citras). Po naředění obsahuje jeden mililitr perorální suspenze sildenafilum 10 mg (ve formě sildenafili citras). Jedna lahvička naředěné perorální suspenze (112 ml) obsahuje sildenafilum 1,12 gramu (ve formě sildenafili citras).
- Dalšími složkami jsou:  
Prášek pro perorální suspenzi: sorbitol (E 420) (viz bod 2 „Přípravek Revatio obsahuje sorbitol“), kyselina citronová, sukralosa, natrium-citrát (E 331) (viz bod 2 „Přípravek Revatio obsahuje sodík“), xanthanová klovatina, oxid titaničitý (E 171), natrium-benzoát (E 211) (viz bod 2 „Přípravek Revatio obsahuje „natrium-benzoát“ a „Přípravek Revatio obsahuje sodík“), koloidní bezvodý oxid křemičitý.  
Aroma hroznového vína: maltodextrin, koncentrovaná šťáva z hroznového vína, arabská klovatina, koncentrovaná ananasová šťáva, kyselina citronová, přírodní aroma.

### **Jak přípravek Revatio vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Revatio je ve formě bílého až téměř bílého prášku pro perorální suspenzi, ze kterého se po naředění vodou vytvoří bílá perorální suspenze s příchutí hroznového vína.

Jedna 125ml skleněná lahvička (s plastovým uzávěrem) obsahuje 32,27 gramů prášku pro perorální suspenzi.

Po naředění obsahuje lahvička 112 ml perorální suspenze, z čehož je 90 ml určeno k podání.

Velikost balení: 1 lahvička

Jedno balení rovněž obsahuje plastovou odměrku (k odměření 30 ml), plastovou perorální dávkovací stříkačku (3 ml), píst a adaptér na lahvičku.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemsko.

Výrobce

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francie.

nebo

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Maďarsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatrix

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Viatrix UAB

Tel: +370 52051288

#### **България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

#### **Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

#### **Eesti**

Viatrix OÜ

Tel: +372 6363 052

#### **Norge**

Viatrix AS

Tlf: +47 66 75 33 00

#### **Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

#### **Österreich**

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

#### **España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: +34 900 102 712

#### **Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

**France**

Viatriis Santé  
Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Viatriis Pharma S.r.l.  
Tel: +39 02 612 46921

**Κόπος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatriis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Viatriis Healthcare, Lda.  
Tel: +351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.